(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年11 月27 日 (27.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/143343 A1

(51) 国際特許分類:
*C07D 401/04* (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
*A61K 31/4545* (2006.01) *C07D 451/04* (2006.01)
*A61K 31/4709* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
*A61K 31/5377* (2006.01) *C07D 498/06* (2006.01)
*A61K 31/5383* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/059535

(22) 国際出願日: 2008 年5 月23 日 (23.05.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-137473 2007 年5 月24 日 (24.05.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台２丁目５番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福田 保路 (FUKUDA, Yasumichi) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 高土居 雅法 (TAKADOI, Masanori) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 朝比奈 由和 (ASAHINA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 佐藤 太朗 (SATO, Taro) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 倉崎 晴彰 (KURASAKI, Haruaki) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 胡 博之 (EBISU, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 武井 雅也 (TAKEI, Masaya) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 福田 秀行 (FUKUDA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木２３９９－１ 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP).

(74) 代理人: 水野 勝文, 外 (MIZUNO, Katsufumi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内２丁目２番３号 丸の内仲通りビル７２１ Tokyo (JP).

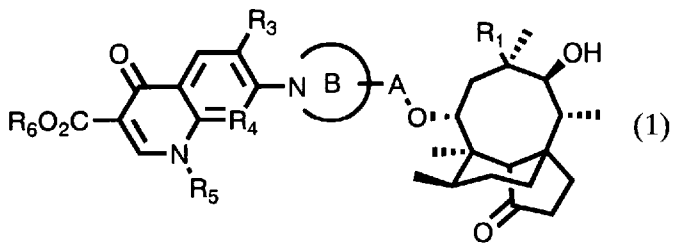
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) **Title:** MUTILIN DERIVATIVE HAVING HETEROCYCLIC AROMATIC RING CARBOXYLIC ACID STRUCTURE IN SUBSTITUENT AT 14-POSITION

(54) 発明の名称: １４位置換基に複素芳香環カルボン酸構造を有するムチリン誘導体




(1)

(57) **Abstract:** [PROBLEMS] To provide a novel mutilin derivative substituted at the 14-position which shows a potent and broad antibacterial function on gram-positive bacteria and gram-negative bacteria including various drug-resistant bacteria and is expected as useful as a remedy for infectious diseases. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A mutilin derivative represented by the following general formula (1) or a pharmaceutically acceptable addition salt of the same.

(57) 要約: 【課題】各種耐性菌を含むグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対して強力かつ幅広い抗菌作用を示し、感染症治療薬としての用途が期待されるムチリンの新規類縁体である14位置換誘導体を提供する。【解決手段】 下記一般式（１）【化１】で表されるムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類。

WO 2008/143343 A1

# 明 細 書

## 14位置換基に複素芳香環カルボン酸構造を有するムチリン誘導体

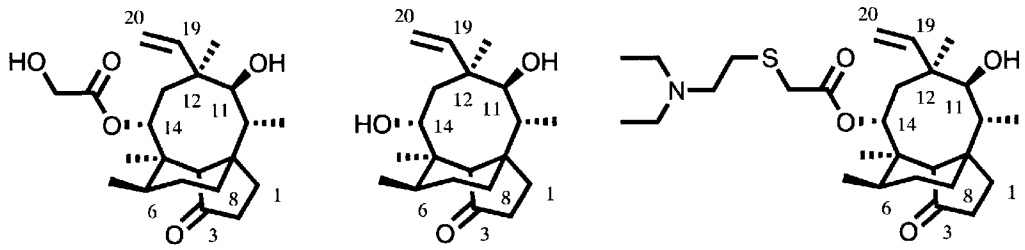
### 技術分野

[0001] 本発明は、各種耐性菌を含むグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対して強力な抗菌作用を示し、感染症治療薬としての用途が期待されるムチリンの新規類縁体である14位置換基に複素芳香環カルボン酸構造を有するムチリン誘導体に関する。

### 背景技術

[0002] プレウロムチリンは、1951年にPleurotus mutilus Sacc.から、また1976年にPleurotus passeckerianusPil.から単離・構造決定されたジテルペン化合物であり、そのアグリコン部はムチリンと呼ばれる(非特許文献1、2)。高度に官能基化された8員環にヒドロインダノン構造が縮合した三環性構造を有し、9つの不斉炭素原子を有している点が構造的特徴として挙げられる。

[0003] [化1]




[0004] 近年、各種耐性菌による難治性感染症の蔓延が世界的に問題になっている。プレウロムチリンは、細菌のリボゾームに作用してタンパク合成を阻害することによって抗菌活性を示すことが明らかであり、難治性感染症治療薬の探索において新しいリード化合物として有用である。このうち、プレウロムチリン誘導体としてチアムリンが家畜用の感染症治療薬として古くから用いられているものの、ヒトの感染症治療にプレウロムチリン、あるいはムチリン誘導体を適用した例は未だ報告がない。

[0005] このようにムチリン系化合物は、強力な抗菌活性と興味深い化学構造の2点から世界的に注目される化合物であり、近年いくつかのグループから新規ムチリン誘導体が報告されている。すなわち、ムチリンカルバモイルオキシ誘導体(特許文献1)、プレウ

ロムチリン誘導体(特許文献2)、プレウロムチリン誘導体(特許文献3)、2－フルオロムチリン誘導体(特許文献4)、ムチリン化合物(特許文献5)、ムチリン－14－エステル誘導体(特許文献6)、イソキサゾリンカルボン酸誘導体(特許文献7)、ムチリン誘導体(特許文献8)、プレウロムチリンベータケトエステル類(特許文献9)、2－ヒドロキシムチリンカルバメート誘導体(特許文献10)、プレウロムチリン誘導体(特許文献11)、複素環エステル誘導体(特許文献12)、抗菌活性ムチリン類(特許文献13)、新規プレウロムチリン誘導体(特許文献14)、プレウロムチリン誘導体(特許文献15)、有機化合物(特許文献16)、ヒドロキシアミノ、あるいはアシルアミノシクロアルキル基を有するプレウロムチリン誘導体(特許文献17)、プレウロムチリン誘導体(特許文献18)、というような例が報告されている。これらはいずれも、12位置換基が天然物であるプレウロムチリン由来のビニル基、もしくはそれを還元したエチル基を請求範囲とする特許であるが、14位置換基にアシルカルバモイル結合とピペリジン環を介して複素芳香環カルボン酸構造である1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノロンカルボン酸構造、1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－ナフチリジンカルボン酸構造、もしくはピリドベンゾオキサジン構造が結合しているという構造的特徴を有するムチリン誘導体は未だ報告されておらず、従ってその抗菌活性も未知である。また、本発明中に示すような12位置換基がビニル基、もしくはエチル基以外の各種置換基であるという構造的特徴を有するムチリン誘導体については、12位置換ムチリン誘導体(特許文献19)、14位置換基にピリジン環を有する12位置換ムチリン誘導体(特許文献20)、というような例が報告されている。これらはいずれも14位置換基にアシルカルバモイル結合を介して1－アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン構造か、もしくはピリジン構造を有することを特徴としており、14位置換基にアシルカルバモイル結合とピペリジン環を介して複素芳香環カルボン酸構造である1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノロンカルボン酸構造、1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－ナフチリジンカルボン酸構造、もしくはピリドベンゾオキサジン構造が結合しているという構造的特徴を有するムチリン誘導体は報告されていない。

[0006] 12位置換ムチリン誘導体、および12位置換4－エピムチリン誘導体については、下記化合物が公知である。すなわち、12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体(非

特許文献3)、12位ジメチル－4－エピムチリン誘導体(非特許文献4)、12位置換基の立体化学が天然型と逆のプレウロムチリン誘導体、および12位シクロプロピル置換プレウロムチリン誘導体(非特許文献5)が知られているが、これらはいずれも本特許中に記載されている12位置換基が天然型のビニル基、またはそれを還元したエチル基ではない化合物であるが、本特許中に示したような14位置換基にアシルカルバモイル結合とピペリジン環を介して複素芳香環カルボン酸構造である1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノロンカルボン酸構造、1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－ナフチリジンカルボン酸構造、もしくはピリドベンゾオキサジン構造が結合しているという構造的特徴を有するムチリン誘導体は報告されていない。

[0007] また、11位水酸基が保護されているムチリン誘導体については、下記化合物が公知である。すなわち、ムチリン誘導体(非特許文献6)が知られているが、本論文では、11位アセトキシ、ジクロロアセトキシ、およびトリフルオロアセトキシムチリン体が報告され、それら化合物が公知となっているが、これら化合物は本特許では請求されておらず、また本特許に示したような12位がビニル基、もしくはエチル基以外の各種置換基であり、かつ本特許中に示したような14位置換基にアシルカルバモイル結合とピペリジン環を介して複素芳香環カルボン酸構造である1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノロンカルボン酸構造、1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－ナフチリジンカルボン酸構造、もしくはピリドベンゾオキサジン構造が結合しているという構造的特徴を有するムチリン誘導体は報告されていない。

[0008] 一方、抗菌活性を指向した下記ムチリン誘導体の製造が報告されている。すなわち、ムチリン14－カルバメート誘導体(非特許文献7)が知られており、当該非特許文献に記載されている12位が天然型のビニル基、またはそれを還元したエチル基であり、かつ14位がカルバモイル誘導体である化合物は公知であるが、本特許中に示したような14位置換基にアシルカルバモイル結合とピペリジン環を介して複素芳香環カルボン酸構造である1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノロンカルボン酸構造、1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－ナフチリジンカルボン酸構造、もしくはピリドベンゾオキサジン構造が結合しているという構造的特徴を有するムチリン誘導体は報告されていない。

特許文献1:WO 1997025309号,1998005659号パンフレット

特許文献2:WO 1999021855号パンフレット

特許文献3:WO 1999051219号パンフレット

特許文献4:WO 2000007974号パンフレット

特許文献5:WO 2000027790号パンフレット

特許文献6:WO 2000037074号パンフレット

特許文献7:WO 2000073287号パンフレット

特許文献8:WO 2001009095号パンフレット

特許文献9:WO 2001014310号パンフレット

特許文献10:WO 2001074788号パンフレット

特許文献11:WO 2002004414号パンフレット

特許文献12:WO 2002012199号パンフレット

特許文献13:WO 2002022580号パンフレット

特許文献14:WO 2002030929号パンフレット

特許文献15:WO 2004089886号パンフレット

特許文献16:WO 2007000001号パンフレット

特許文献17:WO 2007000004号パンフレット

特許文献18:WO 2007014409号パンフレット

特許文献19:WO 2006070671号パンフレット

特許文献20:特開 2006-306727号公報

非特許文献1:Kavanagh, F.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1951, 37, 570-574.

非特許文献2:Knauseder, F.ら、J. Antibiot. 1976, 29, 125-131.

非特許文献3:Berner, H.ら、Tetrahedron 1981, 37, 915-919.

非特許文献4:Berner, H.ら、Tetrahedron 1983, 39, 1745-1748.

非特許文献5:Berner, H.ら、Monatsch. Chem. 1986, 117, 1073-1080.

非特許文献6:Birch, A.J.ら、Tetrahedron 1966, Suppl.8, Part II, 359-387.

非特許文献7:Brooks, G.ら、Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 1221-1231.

非特許文献8:Green, T.W.; Wuts, P.G.M. “Protective Groups in Organic Synthesis

",2nd Ed., Wiley Interscience Publication, John-Weiley&Sons, New York, 1991.

非特許文献9:Berner, H.ら、Tetrahedron 1980, 36, 1807-1811.

非特許文献10:J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735.

非特許文献11:Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1241-1244.

非特許文献12:J. Med. Chem. 1992, 35, 911.

非特許文献13:J. Chem. Soc. Perkin I. 1991, 1091-1097.

非特許文献14:J. Org. Chem. 2001, 66, 2526-2529.

非特許文献15:J. Org. Chem. 1962, 27, 3317.

非特許文献16:Chem. Ber. 1986, 119, 83.

非特許文献17:J. Gen. Chem. USSR, 1977, 2061-2067.

非特許文献18:J. Org. Chem. 1962, 27, 3742.

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

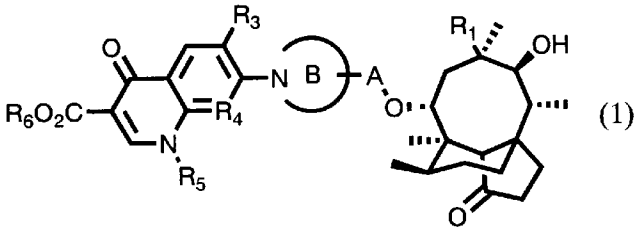
[0009] 本発明の目的は、各種耐性菌を含むグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対して強力かつ幅広い抗菌作用を示し、感染症治療薬としての用途が期待されるムチリンの新規類縁体である14位置換基に複素芳香環カルボン酸構造を有するムチリン誘導体およびその製造中間体を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を鑑み鋭意研究を重ねた結果、本発明の下記化合物が強力な抗菌作用を有し、かつ副作用が少なく、有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] 即ち、本発明は下記一般式(1)

[0012] [化2]




(1)

[0013] [式中、$R_1$は水素原子、ホルミル基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、芳香環が置換されていてもよいアラルキル基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を表し、

Aは下記化学式

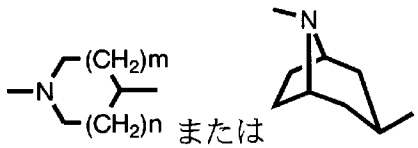
[0014] [化3]



[0015] (式中、$R_2$は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表し、Qは置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表す)を表し、

窒素原子を含むB環は下記化学式

[0016] [化4]



[0017] (式中、mおよびnは、それぞれ0または1を表す)を表し、

$R_3$は水素原子またはフッ素原子を表し、$R_4$はCH、Nまたは式

C－XもしくはCO$R_7$

(式中、Xはハロゲン原子を表し、$R_7$は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表す)を表し、$R_5$は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、芳香環が置換されていてもよいアラルキル基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基、置換されていてもよい芳香環もしくは置換されていてもよい芳香族複素環を表すか、または$R_5$と$R_7$が一緒になって環を形成してもよく、その場合は任意の炭素原子に置換されていてもよい低級アルキル基が置換されていてもよく、$R_6$は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置

換されていてもよいホウ酸を表す]

で表されるムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類、

または上記ムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類を有効成分として含有する感染症治療薬に関する。

## 発明の効果

[0018] 本発明に係る化合物は、優れた抗菌作用を有する新規なムチリン誘導体であり、各種薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌が関与する感染症に有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

[0019] 本発明において「置換されてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」とは、炭素数1～8の直鎖もしくは分岐したアルキル基または炭素数3～8の環状アルキル基、特に炭素数1～6の直鎖もしくは分岐したアルキル基または炭素数3～6の環状アルキル基を意味する。「置換されていてもよい低級アルキル基」の「置換基」としては、低級アルコキシ基、低級アルコキシ－低級アルコキシ基、低級シクロアルキル基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む脂肪族複素環または1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0020] 低級アシル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐したアシル基を意味し、たとえばホルミル基、アセチル基、プロピルカルボニル基等あげられる。

[0021] 低級アルキルカルボニル基とは、炭素数2～7の直鎖もしくは分岐したアルキルカルボニル基または炭素数4～7の環状アルキルカルボニル基を意味し、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカル

ボニル基、シクロブチルカルボニル基等があげられる。

[0022] 「置換されていてもよい低級アルケニル基」の「低級アルケニル基」とは、炭素数2～6の直鎖もしくは分岐したアルケニル基を意味し、たとえばエテニル、プロペニル、2－プロペニル、ブテニル、2－ブテニル等があげられる。「置換されていてもよい低級アルケニル基」の「置換基」としては、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む脂肪族複素環または1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0023] 「置換されていてもよい低級アルキニル基」の「低級アルキニル基」とは、炭素数2～6の直鎖もしくは分岐したアルキニル基を意味し、たとえばエチニル、プロピニル、2－プロピニル、ブチニル、2－ブチニル等があげられる。「置換されていてもよい低級アルキニル基」の「置換基」としては、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む脂肪族複素環または1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0024] 「芳香環が置換されていてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」とは、たとえばベンジル基、1－フェニルエチル基等を意味し、置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシ

ルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基またはニトロ基等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0025] 「芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基」の「ヘテロアラルキル基」とは、5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環が結合した低級アルキル基を意味し、該芳香族複素環はベンゼンまたは5員もしくは6員芳香族複素環と縮合環を形成してもよい。たとえばチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、ピリジニルメチル、ピラジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル、オキサゾリルメチル、イミダゾリルメチル、トリアジニルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、ベンゾイミダゾリルメチル、ピリドチアゾリルメチル、キノリニルメチルなどがあげられる。「芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基」の「置換基」としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む脂肪族複素環または1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0026] 「低級アルキルオキシカルボニル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐したアルコキシカルボニル基または炭素数3～6の環状のアルコキシカルボニル基を意味し、たとえばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec－ブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、シクロブトキシカルボニル基等があげられる。「低級アルコキシカルボニル基」の置

換基としては、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、または低級アルキルカルボキサミド基またはニトロ基等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0027] 「置換されていてもよい水酸基」とは、水酸基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、保護基を有する水酸基、アリールアシルオキシ基、あるいは酸素原子と一体となって脱離基を形成した水酸基等を意味する。

[0028] 「低級アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐したアルコキシ基を意味し、たとえばメトキシ基、エトキシ基、1－メチルエトキシ基、11－ジメチルエトキシ基、プロポキシ基、2－メチルプロポキシ基等があげられる。置換基としては、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む脂肪族複素環または1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

「低級アシルオキシ基」とは、炭素数1～5のアシルオキシ基を意味し、たとえば、ホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基または2，2－ジメチルプロピオニルオキシ基等があげられる。

[0029] 「アリールアシル基」とは、アリール－炭素数1～5アシル基を意味し、ベンゾイル基等があげられ、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等を有してもよい。

[0030] 水酸基の保護基としては、トリメチルシリル基、t－ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基等のアリールメチル基、アセチル基

、プロピオニル基等のアシル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、ベンジルオキシメチル基等のアラルキルオキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等があげられ、その導入および除去は文献記載の方法を適宜採用して行うことができる(Green,T.W.; Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., Wiley Interscience Publication, John-Weiley&Sons, New York, 1991。以下、「Greenら」と略称する。)。

[0031] 「酸素原子と一体になって脱離基」とは、例えば低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基等があげられる。

「低級アルキルスルホニルオキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐したアルキルスルホニルオキシ基を意味し、たとえばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基等があげられる。

[0032] 「アリールスルホニルオキシ基」とは、ベンゼンやナフタレンのような単環もしくは多環性の芳香環スルホニルオキシ基を意味し、たとえばフェニルスルホニルオキシ基、p－トルエンスルホニルオキシ基、などがあげられる。

「置換されていてもよいチオール基」とは、チオール基、置換されていてもよい低級アルキルチオ基、芳香環が置換されていてもよいアラルキルチオ基、芳香環が置換されていてもよいアリールチオ基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアリールチオ基、低級アシルチオ基、アリールアシルチオ基、あるいは保護基を有するチオール基等を意味し、また硫黄原子が1ないし2つの酸素原子によって酸化されていてもよい。

[0033] 「低級アルキルチオ基」とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキルチオ基または炭素数3～6の環状のアルキルチオ基であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec－ブチルチオ基、tert－ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基などがあげられる。

[0034] 「置換されていてもよい低級アルキルチオ基」の置換基としては、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、置換されていてもよい低級アシルオキシ基、置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル基、置換されていてもよい低級アルキルカル

ボキサミド基またはニトロ基等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0035] 「芳香環が置換されていてもよいアラルキルチオ基」の「アラルキルチオ基」としては、ベンジルチオ基、1－フェニルエチルチオ基等があげられ、置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基またはニトロ基等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0036] 「芳香環が置換されていてもよいアリールチオ基」の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基またはニトロ基等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0037] 「芳香環が置換されていてもよいヘテロアリールチオ基」の「ヘテロアリール」とは、5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環であり、該芳香族複素環はベンゼンまたは5員もしくは6員芳香族複素環と縮合環を形成してもよい。たとえばチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリドチアゾリル、キノリニルなどがあげられる。「芳香環が置換されていてもよいヘテロアリールチオ基」の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基またはニトロ基等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

「低級アシルチオ基」とは、アセチルシチオ基、プロピオニルチオ基、または2，2－ジメチルプロピオニルチオ基等の炭素数1～5のものがあげられる。

[0038] 「芳香環が置換されていてもよいアリールアシルチオ基」の「アリールアシル」とは、アリール－炭素数1～5アシル基を意味し、ベンゾイル基等があげられ、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等を有してもよい。

[0039] チオール基の保護基としては、トリメチルシリル基、t－ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基等のアリールメチル基、アセチル基、プロピオニル基等のアシル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、ベンジルオキシメチル基等のアラルキルオキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等があげられ、その導入および除去は文献記載の方法を適宜採用して行うことができる(Greenら)。

[0040] 「硫黄原子が1ないし2つの酸素原子によって酸化されていてもよい」とは、低級アルキルスルフィニル基、置換されていてもよいアラルキルスルフィニル基、芳香環が置換されていてもよいアリールスルフィニル基、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいアラルキルスルホニル基、芳香環が置換されていてもよいアリールスルホニル基、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル基であり、たとえばスルフィニル基であればメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、sec－ブチルスルフィニル基、tert－ブチルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、ベンジルスルフィニル基、1－フェニルエチルスルフィニル基、フェニルスルフィニル基、チアゾリルスルフィニル基、ピラゾリルスルフィニル基、ピリジニルスルフィニル基、ピラジニルスルフィニル基、ピリミジニルスルフィニル基、ピリダジニルスルフィニル基、オキサゾリルスルフィニル基、イミダゾリルスルフィニル基、トリアジニルスルフィニル基、ベンゾチアゾリルスルフィニル基、ベンゾオキサゾリルスルフィニル基、ベンゾイミダゾリルスルフィニル基、ピリドチアゾリルスルフィニル基、キノリニルスルフィニル基があげられ、たとえばスルホニル基であればメチルスルホニル基、エチル

スルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec－ブチルスルホニル基、tert－ブチルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、1－フェニルエチルスルホニル基、フェニルスルホニル基、チアゾリルスルホニル基、ピラゾリルスルホニル基、ピリジニルスルホニル基、ピラジニルスルホニル基、ピリミジニルスルホニル基、ピリダジニルスルホニル基、オキサゾリルスルホニル基、イミダゾリルスルホニル基、トリアジニルスルホニル基、ベンゾチアゾリルスルホニル基、ベンゾオキサゾリルスルホニル基、ベンゾイミダゾリルスルホニル基、ピリドチアゾリルスルホニル基、キノリニルスルホニル基等があげられる。

[0041] 「置換されていてもよいアミノ基」とは、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、保護基を有するアミノ基、アリールアシルアミノ基等を意味する。

[0042] 「アミノ基の保護基」とは、例えばアセチル、プロピオニルのような低級アシル基、エトキシカルボニル、t－ブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、ベンジル基等があげられ、その導入および除去は文献記載の方法を適宜採用して行うことができる(Greenら)。

[0043] 「アリールアシル基」とは、アリール－炭素数1～5アシル基を意味し、ベンゾイル基等があげられ、置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基等を有してもよい。

[0044] 「置換されていてもよい窒素原子」の「置換基」としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基またはニトロ基等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0045] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0046] 「置換されていてもよい芳香環」の「芳香環」とは、ベンゼンやナフタレンのような単環もしくは多環性の芳香環を意味し、「置換されていてもよい芳香環」の「置換基」と

は、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む脂肪族複素環または1つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0047] 「置換されていてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」とは、5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環を意味し、該芳香族複素環はベンゼンまたは5員もしくは6員芳香族複素環と縮合環を形成してもよい。たとえばチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリドチアゾリル、キノリニルなどがあげられる。

[0048] 「置換されていてもよい芳香族複素環」の「置換基」とは、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、1つ以上の置換基を有していてもよい、5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む脂肪族複素環または1つ以上の置換基を有していてもよい、5～14員環の酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む芳香族複素環等があげられる。この場合の「アミノ基」とは、アシル、例えばアセチル等によって置換されてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。置換されていてもよい脂肪族複素環の「脂肪族複素環」とは5～14員環の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を一つ以上含む脂肪族複素環を意味し、例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ

ピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニルなどが挙げられる。置換されていてもよい脂肪族複素環の「置換基」とは例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、ニトロ基、一つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を一つ以上含む脂肪族複素環、一つ以上の置換基を有していてもよい5～14員環の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を一つ以上含む芳香族複素環等が挙げられる。この場合「アミノ基」とはアシル基、例えばアセチル基等によって置換されていてもよく、また1～2個の低級アルキル基によって置換されてもよい。

[0049] $R_5$と$R_7$が一緒になって形成する環とは、隣接する炭素原子および窒素原子とともに形成する5～14員環のヘテロ環を意味し、好ましくは$R_5$－$R_7$が－CH($R_{5A}$)$CH_2$O－、または－CH($R_{5A}$)$CH_2CH_2$－($R_{5A}$は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表す)である。例えば2位が置換されたピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン等があげられる。

[0050] $R_5$と$R_7$が一緒になって形成する環の置換基である「置換されてもよい低級アルキル基」としては、低級アルキル基の他、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、水酸基、チオール基、低級アシルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボキサミド基、低級アルキル基で置換されてもよいリン酸基またはニトロ基等で置換された低級アルキル基があげられる。

[0051] 「置換されていてもよいホウ酸」とは、たとえばアセチル基やプロピオニルのような低級アシル基で水酸基が置換されたホウ酸があげられる。

[0052] 本発明中の好ましい化合物としては、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デス

エテニル－12－メチルチオムチリン、

塩酸14－(1－{3－[2－(4－モルホリル)エトキシカルボニル]－1－シクロプロピル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

塩酸14－(1－{3－[2－(ジメチルアミノ)エトキシカルボニル]－1－シクロプロピル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1，4－ジヒドロ－1－エチル－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－6，8－ジフルオロ－1－エチル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－6，8－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－1－(2－フルオロエチル)－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－(2－フルオロエチル)－4－オキソキノリン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－(2－フルオロエチル)－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、

14－[1－(6－カルボキシ－2，3－ジヒドロ－9－フルオロ－7－オキソ－7H－ピリド[1，2，3－de][1，4]ベンズオキサジン－10－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1－(2，4－ジフルオロフェニル)－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－6，8－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモ

イルムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－8－クロロー1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソ－1, 8－ナフチリジン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイルムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソ－1, 8－ナフチリジン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイルムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－6, 8－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイルムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイルムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－8－ジフルオロメトキシ－6－フルオロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイルムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイルムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－1－(1, 1－ジメチルエチル)－6－フルオロ－4－オキソ－1, 8－ナフチリジン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－8－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－{1－[(3S)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－9－フルオロ－3－メチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、

14－{1－[(3R)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－9－フルオロ－3－フルオロメチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、

14－{1－[(3S)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－3－メチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、

14－{1－[(3R)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－3－フルオロメチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイルムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン、

14－{エキソ－8'－(1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)－8'－アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－3－イルスルファニル}アセトキシムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－1－エチル－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－6, 8－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－1－エチル－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－6, 8－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－1－(2－フルオロエチル)－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル

－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－(2－フルオロエチル)－4－オキソキノリン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－(2－フルオロエチル)－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(6－カルボキシ－2，3－ジヒドロ－9－フルオロ－7－オキソ－7H－ピリド[1，2，3－de][1，4]ベンズオキサジン－10－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1－(2，4－ジフルオロフェニル)－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－6，8－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－8－クロロ－1－シクロプロピル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソ－1，8－ナフチリジン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－[(1R，2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－[(1R，2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソ－1，8－ナフチリジン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオム

チリン、

14－(1－{3－カルボキシ－6, 8－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－8－クロロ－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－8－ジフルオロメトキシ－6－フルオロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－(1－{3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロシクロプロパン－1－イル]－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－{1－[3－カルボキシ－1, 4－ジヒドロ－1－(1, 1－ジメチルエチル)－6－フルオロ－4－オキソ－1, 8－ナフチリジン－7－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－8－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－{1－[(3S)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－9－フルオロ－3－メチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン

、

14－{1－[(3R)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－9－フルオロ－3－フルオロメチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

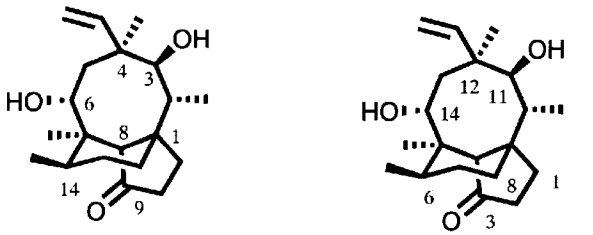
14－{1－[(3S)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－3－メチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－{1－[(3R)－6－カルボキシ－2, 3－ジヒドロ－3－フルオロメチル－7－オキソ－7H－ピリド[1, 2, 3－de][1, 4]ベンズオキサジン－10－イル]ピペリジン－4－カルボニル}カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン、

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－8－メトキシ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリンなどがあげられる。

[0053] なお、本特許では化合物の位置番号をIUPAC命名法によらず下記に示すムチリン化学での位置番号を用いた。すなわち、非特許文献3によれば、ムチリンは、IUPAC名では「(1S, 2R, 3S, 4S, 6R, 7R, 8R, 14R)－3, 6－ジヒドロキシ－2, 4, 7, 14－テトラメチル－4－ビニルトリシクロ[5. 4. 3. $0^{1,8}$]テトラデカン－9－オン」であり、

[0054] [化5]

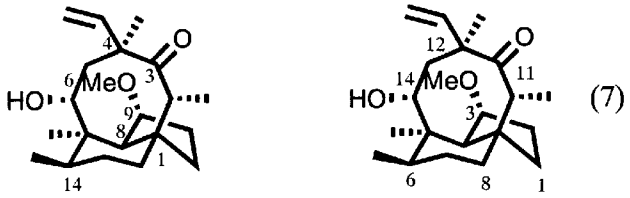



IUPAC numbering mutilin numbering

[0055] 一方、下記一般式(7)の化合物は、IUPAC名では「(1R, 2R, 4S, 6R, 7R, 8S, 9R, 14R)－6－ヒドロキシ－9－メトキシ－2, 4, 7, 14－テトラメチル－4－ビニル－1－トリシクロ[5. 4. 3. $0^{1,8}$]テトラデカン－3－オン」であるが、ムチリン化学では、「(

3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン」である。

[0056] [化6]




(7)

[0057] 本発明化合物が薬理学上許容な塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、および燐酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸、およびトリフルオロ酢酸などの有機酸との付加塩が例示できる。

[0058] 本発明化合物は、複数の不斉炭素を有しており相当する光学異性体が存在し得るが、これらの光学異性体およびこれらの任意の比率を示す混合物をも本発明に包含されるものである。

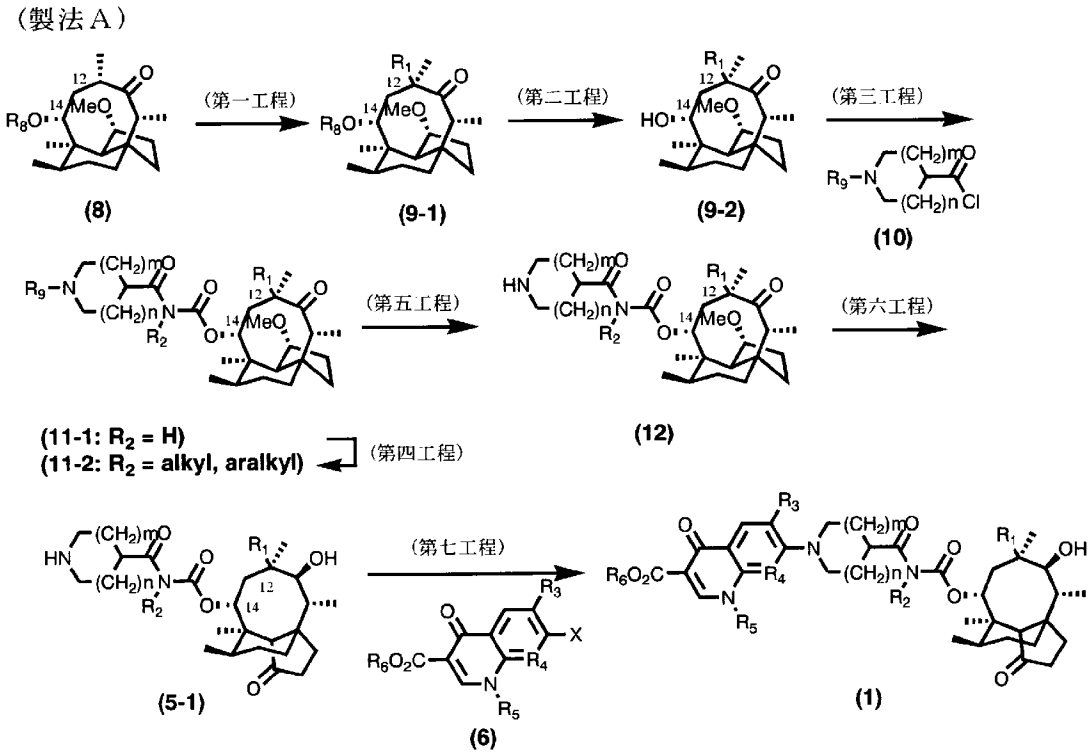
[0059] 上記一般式(1)で表される本発明化合物、またはその塩は、分子内塩や付加物、それらの溶媒和物、あるいは水和物などのいずれも含むものである。

[0060] 上記一般式(1)で表される本発明化合物、またはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、希釈剤などと混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、軟膏、アンプル剤、または注射剤などの形態で経口的、または非経口的に投与することができる。投与量は、上記一般式(1)で表される本発明化合物、またはその塩の種類、投与方法、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常、人を含む哺乳動物に対して上記一般式(1)で表される本発明化合物、またはその塩として0.0001～1000mg/kg/日である。投与は、例えば1日1回、または数回に分割して投与する。

[0061] 本発明の式(1)で表される化合物は、一般式(8)で表される化合物を鍵中間体とし、例えば下記の製法Aに従って製造することができる。ここでいう下記一般式(8)で

示される化合物、下記一般式(10)で示される化合物、および下記一般式(10－1)で示される化合物は公知化合物であり、その製造は例えば特許文献19、および20に記載されている方法を参考に実施することができる。

[0062] [化7]




[0063] (式中、$R_1$は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、芳香環が置換されていてもよいアラルキル基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいチオール基を表し，Xはハロゲン原子を表し、$R_2$，$R_3$，$R_4$，$R_5$，$R_6$，mおよびnは前記と同意義であり，$R_8$は水酸基の保護基を表し、$R_9$は窒素原子の保護基を表す)

[0064] (第一工程)

本工程は、前記一般式(8)で表される12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体の12位に適当な親電子剤、例えば、低級ハロゲン化アルキルや低級ハロゲン化アルケニル、低級ハロゲン化アルキニルやDavis試薬に代表される酸化剤、置換アルキル、置換アリール、もしくは置換ヘテロアリールチオールスルホネート等を等量～過剰量

用いて塩基存在下で反応させ、前記一般式(9－1)で表される12位$R_1$置換4－エピムチリン誘導体を製造するものである。

[0065] Davis試薬は、文献記載の方法(J. Org. Chem. 1982, 47, 1774.)等によって製造できる3－フェニル－2－フェニルスルホニルオキサジリジン類やそれらの光学活性体、および(10－カンファースルホニル)オキサジリジンの光学活性体が好適に用いられる。またアルキル、アリールもしくはヘテロアリールチオールスルホネート類は、文献記載の方法(Synthesis2002, 343.)等によって製造できるS－メチルp－トルエンチオスルホネートやS－プロピルp－トルエンチオスルホネート、S－ブチルp－トルエンチオスルホネート、S－ペンタンp－トルエンチオスルホネート、S－(2－フルオロ)エタンp－トルエンチオスルホネート、S－(2－t－ブチルジメチルシリルオキシ)エタンp－トルエンチオスルホネート、S－(2－プロペン)p－トルエンチオスルホネート、S－(1－メチル)エタンp－トルエンチオスルホネート、S－ベンゼンp－トルエンチオスルホネート、S－(4－クロロ)ベンゼンp－トルエンチオスルホネート、S－(2－ピリジン)p－トルエンチオスルホネート等が好適に用いられる。

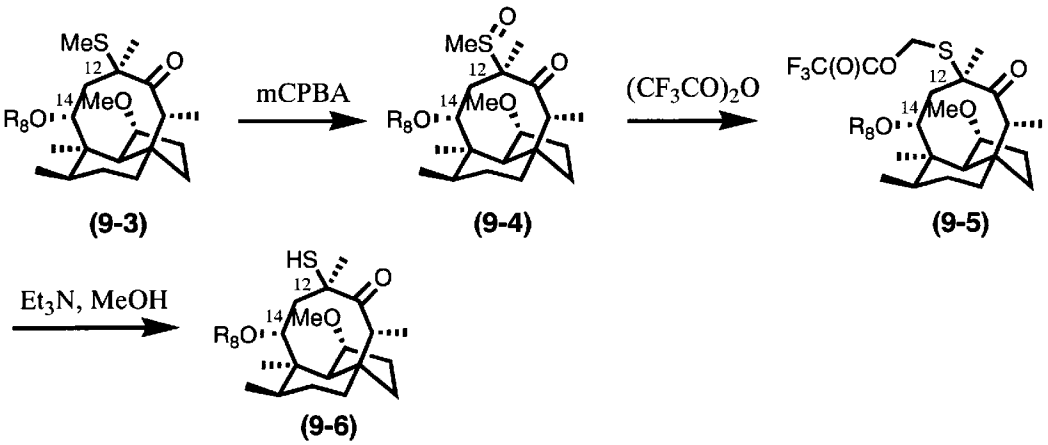
[0066] 本反応は、適当な反応剤、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下で行うことができる。また、必要に応じて塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化錫、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、過塩素酸リチウム等のルイス酸存在下で行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒ

ドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0067] $R_1$がメルカプト基である下記一般式(9－6)で表される12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体は、$R_1$がメチルチオ基である前記一般式(9－1)で表される12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体から以下の製法Bによっても製造できる。

[0068] [化8]

(製法B)




[0069] (式中、$R_8$は水酸基の保護基を表す)

即ち、文献記載の方法(Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1753.)により、$R_1$がメチルチオ基である前記一般式(9－3)で表される12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体を酸化反応に付してスルホキシド体(9－4)とし、次いでトリフルオロ酢酸無水物などを用いてPummerer転位反応によりスルフィド誘導体(9－5)とし、さらに塩基性条件下で反応を行うことにより$R_1$がメルカプト基である前記一般式(9－6)で表される12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体を製造するものである。スルフィドの酸化反応は一般的な酸化条件を使用することができ、例えば過酢酸、ベンゾイル過酢酸、過酸化水素水などの過酸化物、m－クロロ過安息香酸などの酸化剤、Davis試薬などを用いることができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン

等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、およびそれらと水の混合系溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。続くPummerer転位反応は、文献記載の方法(Ber.1910, 43, 1401.; Org. React. 1991, 40, 157.)に準じて行うことができる。塩基性条件下でのメルカプト基の生成反応については、一般的な塩基、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等の存在下で行われる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が用いられる。反応は、－100℃から100℃で円滑に進行する。

[0070] $R_1$がヒドロキシ基やチオール基である前記一般式(9－1)で表される12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体の場合、一般的なエーテル化反応により$R_1$が低級アルコキシ基、もしくは低級アルキルチオ基である前記一般式(9－1)で表される12位デスエテニル4－エピムチリン誘導体を製造することができる。この場合、通常適当な親電子剤、たとえばヨウ化メチルに代表されるハロゲン化低級アルキル等を等量～過剰量用いて、適当な反応剤、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素

化物、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下で行うことができる。また、必要に応じて塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化錫、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、過塩素酸リチウム等のルイス酸存在下で行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0071] (第二工程)

本工程は、前記一般式(9－1)で表される12位$R_1$置換4－エピムチリン誘導体中の、14位水酸基の保護基を除去し、前記一般式(9－2)で表される14位水酸化4－エピムチリン誘導体を製造するものである。水酸基の保護基を除去する方法は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる(Greenら)。例えば保護基としてメトキシメチル基を選択していた場合は、ピリジニウムp-トルエンスルホネート等が好適に用いられる。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、1－ブタノール、2－ブタノール、2－メチル－1－プロパノール、2

－メチル－2－プロパノール等のアルコール系溶媒が好適に用いられる。反応は－10℃から100℃で、円滑に進行する。

[0072] （第三工程）

本工程は、前記一般式（9－2）で表される14位水酸化4－エピムチリン誘導体中の14位水酸基に、適当な反応条件下前記一般式（10）などで表される環状アミンカルボン酸ハロゲン物誘導体を反応させてアシルカルバモイル化反応を行い、前記一般式（11－1）で表される14位アシルカルバモイル化4－エピムチリン誘導体を製造するものである。

[0073] 本工程は、通常文献記載の方法を参考に行うことができる。すなわち、（A）適当な塩基存在下で前記一般式（10）で表される環状アミンカルボン酸ハロゲン化物誘導体およびシアン酸銀を前記一般式（9－2）で表される14位水酸化4－エピムチリン誘導体と反応させる方法(J. Org. Chem.1962, 27, 3317.)、あるいはイソシアン酸トリブチルすずを用いる方法(Chem.Ber.1986, 119,83.)、もしくは、（B）通常の反応条件下で前記一般式（9－2）で表される14位水酸化4－エピムチリン誘導体の14位水酸基にカルバモイル化反応を行った後、適当な塩基存在下で前記一般式（10）で表される環状アミンカルボン酸ハロゲン化物誘導体を結合する方法、もしくは、（C）前記一般式（9－2）で表される14位水酸化4－エピムチリン誘導体を、適当な塩基存在下でトリメチルシリルイソシアネート、および前記一般式（10）で表される環状アミンカルボン酸塩化物誘導体を用いる方法(J. Gen. Chem. USSR, 1977, 2061-2067.)、もしくは、（D）前記一般式（10）で表される環状アミンカルボン酸ハロゲン化物の元化合物であるカルボン酸体を、適当な塩基存在下で通常の反応条件下で酸アミド化した後、前記一般式（9－2）で表される14位水酸化4－エピムチリン誘導体を、ビス（トリメチルシリル）アミド塩等の適当な塩基存在下でカルボニル源、例えば塩化オキザリルやホスゲン、CDI等の試薬を反応させる方法(J. Org. Chem.1962, 27, 3742.) 等を採用することができる。反応は、通常適当な塩基、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチ

ルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、１，５－ジアザビシクロ[４．３．０]ノナ－５－エン、１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデ－７－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等の存在下で行われる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が用いられる。反応は、－１１０℃から１００℃で円滑に進行する。

[0074] (第四工程)

本工程は、前記一般式(１１－１)で表される14位アシルカルバモイル化４－エピムチリン誘導体中の14位スペーサー部位に存在する窒素原子に$R_2$(水素原子を除く)で示される置換基を導入し、前記一般式(１１－２)で表される14位アシルカルバモイル化４－エピムチリン誘導体を製造するものである。用いられる塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、１，５－ジアザビシクロ[４．３．０]ノナ－５－エン、１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデ－７－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下で行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、２－

ブタノール、2－メチル－1－プロパノール、2－メチル－2－プロパノール等のアルコール系溶媒、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0075] （第五工程）

本工程は、前記第四工程で得られる前記一般式（11－1, もしくは11－2）で表される14位アシルカルバモイル化4－エピムチリン誘導体中の環状アミン部位の1位保護基を除去し、前記一般式（12）で表される14位アシルカルバモイル化4－エピムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）。例えば保護基としてt－ブトキシカルボニル基を選択していた場合には、トリフルオロ酢酸を反応試剤に用いるか、もしくは180℃前後での加熱によって脱保護を行う。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと酢酸、あるいは水の混合系溶媒の存在下あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0076] （第六工程）

本工程は、前記一般式（12）で表される14位アシルカルバモイル化4－エピムチリン誘導体中の3位保護基を除去し、前記一般式（5－1）で表される14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）が、3位保護基がメチル基である場合には好適には塩酸、あるいは塩化亜鉛―塩酸（Lucas試薬）を用いる。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロ

メタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと水の混合系溶媒の存在下あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0077] （第七工程）

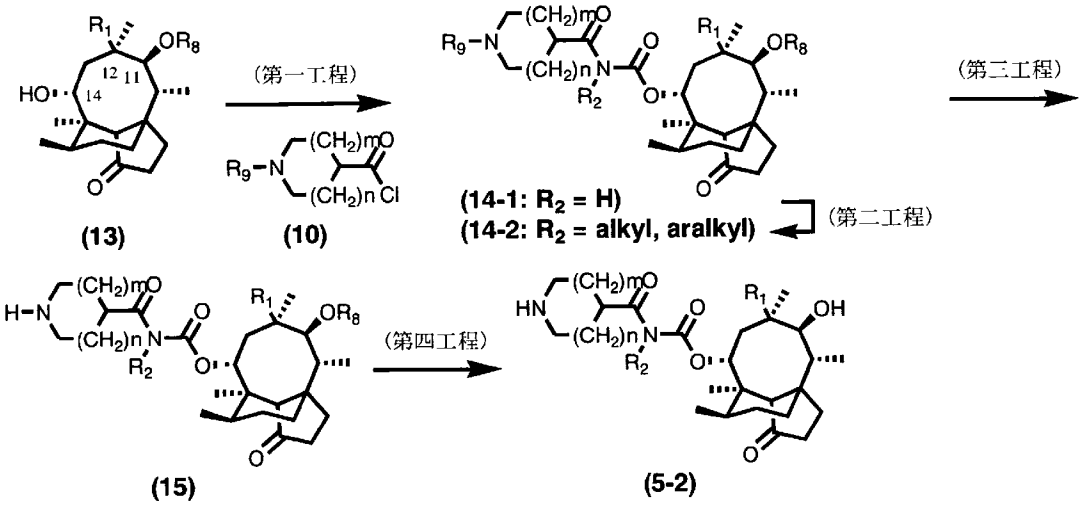
本工程は、前記一般式（5－1）で表される14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体と前記一般式（6）で表される複素芳香環カルボン酸誘導体を適当な塩基存在下反応させ、前記一般式（1）で表される14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体を製造するものである。用いられる塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下で行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、1－ブタノール、2－ブタノール、2－メチル－1－プロパノール、2－メチル－2－プロパノール等のアルコール系溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から200℃で、円滑に進行する。

[0078] あるいは、本発明の一般式（5－2）で表される化合物群は、プレウロムチリンを出発

原料とし、例えば下記の製法Cに従っても製造することができる。ここでいう下記一般式(13)で示される化合物は公知化合物であり、その製造は例えば特許文献19、および20に記載されている方法を参考に実施することができる。

[0079] [化9]

(製法C)




[0080] (式中、$R_1$はホルミル基、低級アルキルオキシカルボニル基または置換されていてもよいアミノ基を表し, $R_2$は前記と同意義であり, $R_8$は水酸基の保護基を表し、$R_9$は窒素原子の保護基を表し, mおよびnは前記と同意義)

[0081] (第一工程)

本工程は、前記一般式(13)で表される11位水酸基が保護された12位$R_1$置換ムチリン誘導体中の14位水酸基に、適当な反応条件下前記一般式(10)で表される環状アミンカルボン酸ハロゲン化物誘導体を反応させてアシルカルバモイル化反応を行い、前記一般式(14－1)で表される11位水酸基が保護された14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体を製造するものである。

[0082] 本工程は、通常文献記載の方法を参考に行うことができる。すなわち、(A)適当な塩基存在下で前記一般式(10)で表される環状アミンカルボン酸ハロゲン化物誘導体、およびシアン酸銀を前記一般式(13)で表される11位水酸基が保護された14位水酸化ムチリン誘導体と反応させる方法(J. Org. Chem.1962, 27, 3317.)、あるいはイソシアン酸トリブチルすずを用いる方法 (Chem. Ber.1986, 119,83.) 、もしくは、(B)通常の反応条件下で前記一般式(13)で表される11位水酸基が保護された14位水

酸化ムチリン誘導体の14位水酸基にカルバモイル化反応を行った後、適当な塩基存在下で前記一般式(10)で表される環状アミンカルボン酸塩化物誘導体を結合する方法、もしくは、(C)前記一般式(13)で表される11位水酸基が保護された14位水酸化ムチリン誘導体を、適当な塩基存在下でトリメチルシリルイソシアネート、および前記一般式(10)で表される環状アミンカルボン酸ハロゲン化物誘導体を用いる方法(J. Gen. Chem. USSR, 1977, 2061-2067.)、もしくは、(D)前記一般式(10)で表される環状アミンカルボン酸ハロゲン化物誘導体の元化合物であるカルボン酸体を、適当な塩基存在下で通常の反応条件下で酸アミド化した後、前記一般式(13)で表される11位水酸基が保護された14位水酸化ムチリン誘導体を、ビス(トリメチルシリル)アミド塩等の適当な塩基存在下でカルボニル源、例えば塩化オキザリルやホスゲン、CDI等の試薬を反応させる方法(J. Org. Chem.1962, 27, 3742.)等の方法を採用することができる。反応は、通常適当な塩基、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等の存在下で行われる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が用いられる。反応は、－110℃から100℃で円滑に進行する。

[0083] 前記一般式(14－1)で表される11位水酸基が保護された14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体の12位$R_1$が保護基を有する窒素原子である場合、これを適当な反応条件下で脱保護することが可能である。窒素原子の保護基を除去する方法は、

文献記載の方法を適宜採用して行うことができる(Greenら)。たとえば窒素原子の保護基としてt－ブトキシカルボニル基を選択していた場合には、トリフルオロ酢酸を反応試剤に用いるか、もしくは180℃前後での加熱によって脱保護を行う。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0084] また窒素原子の保護基を除去した後に新たな置換基を導入することが可能である。この場合は、一般的な還元的アルキル化反応、もしくは適当な親電子剤、たとえばヨウ化メチルに代表されるハロゲン化低級アルキル等を塩基存在下で反応させて前記一般式(14－1)で表される11位水酸基が保護された14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体を製造するものである。還元的アルキル化反応ではホルムアルデヒドやアセトアルデヒド等の相当するアルデヒド存在下シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を反応させて行うことができる。溶媒としては反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、1－ブタノール、2－ブタノール、2－メチル－1－プロパノール、2－メチル－2－プロパノール等のアルコール系溶媒およびこれらと水の混合系溶媒が好適に用いられる。反応は、通常－110℃から200℃で円滑に進行する。

[0085] 適当な親電子剤、たとえばヨウ化メチルに代表されるハロゲン化低級アルキル等を塩基存在下で反応させる場合は、通常適当な親電子剤を等量～過剰量用いて、適当な反応剤、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属ア

ルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、１，５－ジアザビシクロ[４．３．０]ノナ－５－エン、１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデ－７－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下で行うことができる。また、必要に応じて塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化錫、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、過塩素酸リチウム等のルイス酸存在下で行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－１１０℃から２００℃で、円滑に進行する。あるいは、本工程においては適当な触媒を用いて置換基を導入することが可能である。この場合、例えばＮ－フェニル化においてはフェニルホウ酸を用いる方法(TetrahedronLett. 2001, 42, 3415.)等を採用することができる。

[0086] (第二工程)

本工程は、前記一般式(１４－１)で表される１１位水酸基が保護された１４位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体中の１４位スペーサー部位に存在する窒素原子に$R_2$(水素原子を除く)で示される置換基を導入し、前記一般式(１４－２)で表される１１位水酸基が保護された１４位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体を製造するものである。用いられる塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

のようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、１，５－ジアザビシクロ[４．３．０]ノナ－５－エン、１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデ－７－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下で行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなる溶媒も用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、２－ブタノール、２－メチル－１－プロパノール、２－メチル－２－プロパノール等のアルコール系溶媒、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ、Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－１１０℃から２００℃で、円滑に進行する。

[0087] （第三工程）

本工程は、前記第二工程で得られる前記一般式（１４－１，もしくは１４－２）で表される１１位水酸基が保護された１４位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体中の環状アミン部位の１位保護基を除去し、前記一般式（１５）で表される１１位水酸基が保護された１４位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Green ら）。たとえば窒素原子の保護基としてｔ－ブトキシカルボニル基を選択していた場合には、トリフルオロ酢酸を反応試剤に用いるか、もしくは１８０℃前後での加熱によって脱保護を行う。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと酢酸、あるいは水の混合系溶媒の存在下

あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

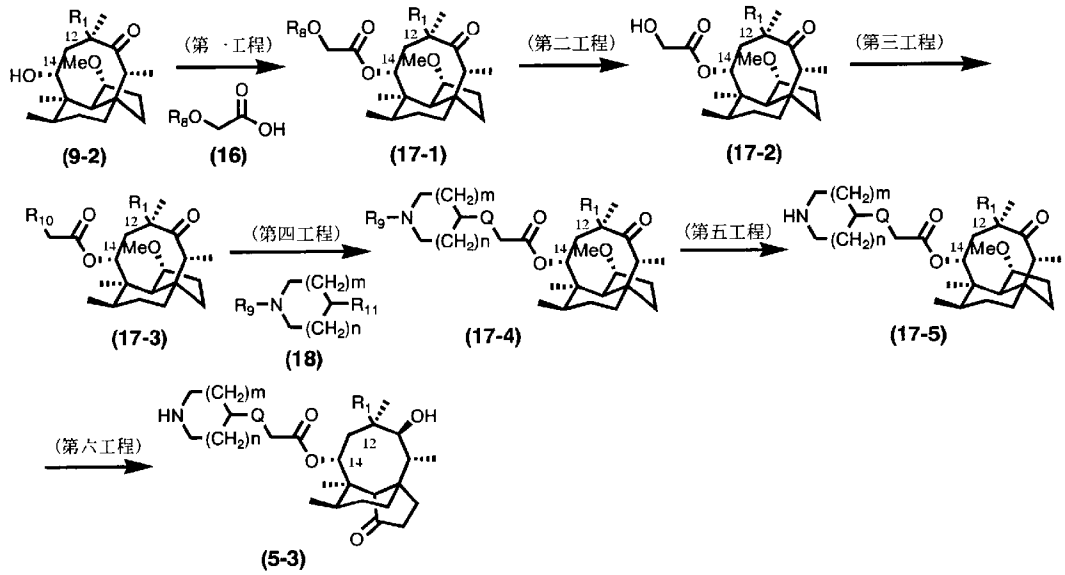
[0088] （第四工程）

本工程は、前記一般式（15）で表される11位水酸基が保護された14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体中の11位水酸基の保護基を除去し、前記一般式（5－2）で表される14位アシルカルバモイル化ムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと水の混合系溶媒の存在下あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0089] また、本発明の一般式（5－3）で表される化合物群は、化学式（9－2）で表される化合物を鍵中間体とし、例えば下記の製法Dに従って製造することができる。

[0090] [化10]

（製法D）




[0091] （式中、$R_1$は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アル

ケニル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、芳香環が置換されていてもよいアラルキル基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいチオール基を表し，$R_8$は水酸基の保護基を表し、$R_9$は窒素原子の保護基を表し、$R_{10}$は水酸基と一体となって脱離基を表すか、もしくはハロゲン原子を表し、$R_{11}$は水酸基、チオール基または1級アミノ基もしくは水素原子を除く置換基を1つ有していてもよいアミノ基を表し、Q、mおよびnは前記と同意義）

[0092] （第一工程）

本工程は、前記一般式（9－2）で表される14位水酸化4－エピムチリン誘導体を酢酸誘導体（16）と適当な試薬存在下で反応させ、前記一般式（17－1）で表される14位水酸基がアシル化された4－エピムチリン誘導体を製造するものである。

[0093] 本反応は、適当な縮合剤を用いるか、あるいは活性エステル化法や、混合酸無水物法、酸塩化物法、カルボジイミド法等を適宜採用して行うことができる。このような反応の場合に用いられる試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N，N－ジシクロヘキシルカルボジイミド、1－メチル－2－ブロモピリジニウムヨーダイド、N，N‘－カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸クロリド、ジフェニルリン酸アジド、N，N－ジスクシニミジルカーボネート、N，N‘－ジスクシニミジルオキザレート、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、ベンゾトリアゾ－1－イル－オキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト等が挙げられる。本工程においては、上記試薬と共に塩基や縮合補助剤を用いてもよい。この場合に用いられる塩基としては、反応に関与しない限りいかなる塩基も用いることができるが、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]

ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができる。また縮合補助剤としては、例えばN－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N－ヒドロキシスクシンイミド、N－ヒドロキシ－5－ノルボルネン－2，3－ジカルボキシイミド、3－ヒドロキシ－3，4－ジヒドロ－4－オキソ－1，2，3－ベンゾトリアゾール等を用いることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0094] （第二工程）

本工程は、前記一般式（17－1）で表される水酸基が保護された14－アシル化－4－エピムチリン誘導体中の水酸基の保護基を除去し、前記一般式（17－2）で表されるグリコール酸エステル誘導体を製造するものである。

[0095] 水酸基の保護基を除去する方法は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Green ら）。たとえばアセチル基を水酸基の保護基として選択していた場合には水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム等が好適に用いられる。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、1－ブタノール、2－ブタノール、2－メチル－1－プロパノール、2－メチル－2－プロパノール等のアルコール系溶媒が好適に用いられる。反応は－10℃から100℃で、円滑に進行する。

[0096] （第三工程）

本工程は、前記一般式(17－2)で表されるグリコール酸エステル誘導体の水酸基を$R_{10}$へ変換し、前記一般式(17－3)で表される14位がアシル化された4－エピムチリン誘導体を製造するものである。

[0097] 本反応は、通常適当な反応剤、例えば、ハロゲン化低級アルキルスルホニル、ハロゲン化アリールスルホニル存在下、適当な塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができる。また、必要に応じて塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化錫、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、過塩素酸リチウム等のルイス酸存在下で行うことができる。また本工程においては、続いてヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物を反応させ、$R_{10}$がハロゲン化された前記一般式(17－3)で表される14位がアシル化された4－エピムチリン誘導体を製造してもよい。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0098] (第四工程)

本工程は、前記一般式(17－3)で表される14位がアシル化された4－エピムチリン誘導体に対して前記一般式(18)で表される環状アミン誘導体を反応させ、前記一

般式（17－4）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造するものである。

[0099] 本反応は、適当な塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0100] また本工程は、前記一般式（17－2）で表される14位がアシル化された4－エピムチリン誘導体に対して前記一般式（18）で表される環状アミン誘導体を光延反応条件下で反応させ、前記一般式（17－4）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造することもできる。

[0101] 本反応は、通常適当な反応剤、例えば、トリフェニルホスフィンやトリブチルホスフィン存在下アゾジカルボン酸アルキルエステルを反応剤として行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタ

ン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0102] （第五工程）

本工程は、前記一般式（17－4）で表される14位がアシル化された4－エピムチリン誘導体中の環状アミン部位の1位保護基を除去し、前記一般式（17－5）で表される14位がアシル化された4－エピムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）。たとえば窒素原子の保護基としてt－ブトキシカルボニル基を選択していた場合には、トリフルオロ酢酸を反応試剤に用いるか、もしくは180℃前後での加熱によって脱保護を行う。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと酢酸、あるいは水の混合系溶媒の存在下あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0103] （第六工程）

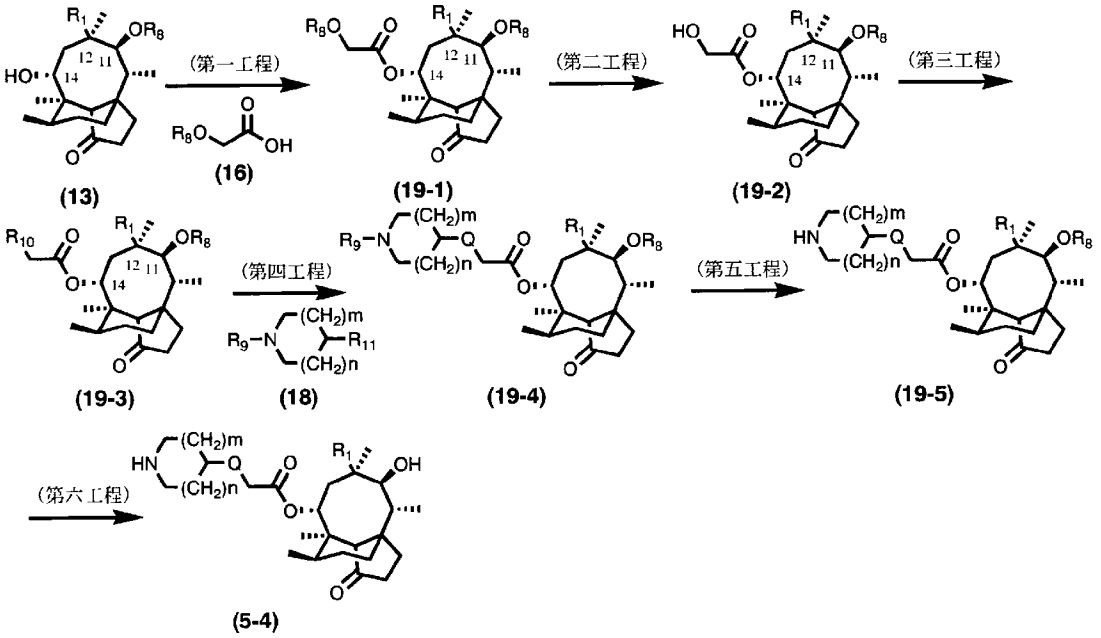
本工程は、前記一般式（17－5）で表される14位がアシル化された4－エピムチリン誘導体中の3位保護基を除去し、前記一般式（5－3）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）が、好適には塩酸、あるいは塩化亜鉛―塩酸（Lucas試薬）を用いる。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン

、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと水の混合系溶媒の存在下あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0104] あるいは、本発明の一般式(5－4)で表される化合物群は、前記一般式(13)を出発原料とし、例えば下記の製法Eに従っても製造することができる。

[0105] [化11]

（製法Ｅ）




[0106] (式中、$R_1$はホルミル基、低級アルキルオキシカルボニル基または置換されていてもよいアミノ基を表し，$R_8$は水酸基の保護基を表し、$R_9$は窒素原子の保護基を表し、$R_{10}$は水酸基と一体となって脱離基を表すか、もしくはハロゲン原子を表し、$R_{11}$は水酸基、チオール基または1級アミノ基もしくは水素原子を除く置換基を1つ有していてもよいアミノ基を表し、Q、mおよびnは前記と同意義)

[0107] (第一工程)

本工程は、前記一般式(13)で表される11位水酸基が保護された14位水酸化ムチリン誘導体を酢酸誘導体(16)と適当な試薬存在下で反応させ、前記一般式(19－1)で表される11位水酸基が保護され14位水酸基がアシル化されたムチリン誘導体を

製造するものである。

[0108] 本反応は、適当な縮合剤を用いるか、あるいは活性エステル化法や、混合酸無水物法、酸塩化物法、カルボジイミド法等を適宜採用して行うことができる。このような反応の場合に用いられる試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N, N－ジシクロヘキシルカルボジイミド、1－メチル－2－ブロモピリジニウムヨーダイド、N, N‘－カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸クロリド、ジフェニルリン酸アジド、N, N－ジスクシニミジルカーボネート、N, N‘－ジスクシニミジルオキザレート、1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、ベンゾトリアゾ－1－イル－オキシ－トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト等が挙げられる。本工程においては、上記試薬と共に塩基や縮合補助剤を用いてもよい。この場合に用いられる塩基としては、反応に関与しない限りいかなる塩基も用いることができるが、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1, 5－ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ－5－エン、1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができる。また縮合補助剤としては、例えばN－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N－ヒドロキシスクシンイミド、N－ヒドロキシ－5－ノルボルネン－2, 3－ジカルボキシイミド、3－ヒドロキシ－3, 4－ジヒドロ－4－オキソ－1, 2, 3－ベンゾトリアゾール等を用いることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1, 2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4－ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチル

アセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0109] （第二工程）

本工程は、前記一般式（19－1）で表される11位水酸基が保護された14－アシル化ムチリン誘導体中のグリコール酸エステル部位に係る水酸基の保護基を選択的に除去し、前記一般式（19－2）で表されるグリコール酸エステル誘導体を製造するものである。

[0110] 水酸基の保護基を除去する方法は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）。たとえばアセチル基をグリコール酸エステル部位に係る水酸基の保護基として選択していた場合には水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム等が好適に用いられる。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、1－プロパノール、2－プロパノール、1－ブタノール、2－ブタノール、2－メチル－1－プロパノール、2－メチル－2－プロパノール等のアルコール系溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0111] （第三工程）

本工程は、前記一般式（19－2）で表されるグリコール酸エステル誘導体の水酸基を選択的に$R_{10}$へ変換し、前記一般式（19－3）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造するものである。

[0112] 本反応は、通常適当な反応剤、例えば、ハロゲン化低級アルキルスルホニル、ハロゲン化アリールスルホニル存在下、適当な塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピル

エチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができる。また、必要に応じて塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化錫、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、過塩素酸リチウム等のルイス酸存在下で行うことができる。また本工程においては、続いてヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物を反応させ、$R_{10}$がハロゲン化された前記一般式(19－3)で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造してもよい。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0113] (第四工程)

本工程は、前記一般式(19－3)で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体の$R_{10}$に対して前記一般式(18)で表される環状アミン誘導体を反応させ、前記一般式(19－4)で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造するものである。

[0114] 本反応は、適当な塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、n－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなアルカリ金属有機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、1，5－ジアザビシクロ[4．3．0]ノナ－5－エン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン等の三級有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができ

る。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0115] また本工程は、前記一般式（19－2）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体に対して前記一般式（18）で表される環状アミン誘導体を光延反応条件下で反応させ、前記一般式（19－4）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造することもできる。

[0116] 本反応は、通常適当な反応剤、例えば、トリフェニルホスフィンやトリブチルホスフィン存在下アゾジカルボン酸アルキルエステルを反応剤として行うことができる。溶媒としては反応に関与しなければいかなるものも用いることができるが、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が好適に用いられる。反応は－110℃から100℃で、円滑に進行する。

[0117] （第五工程）

本工程は、前記一般式（19－4）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体中の環状アミン部位の1位保護基を除去し、前記一般式（19－5）で表される14位がアシル化されたムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）。たとえば窒素原子の保護基としてt－ブトキシカルボニル基を選択していた場合には、トリフルオロ酢酸を反応試剤に用

いるか、もしくは180℃前後での加熱によって脱保護を行う。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと酢酸、あるいは水の混合系溶媒の存在下あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

[0118] （第六工程）

本工程は、前記一般式（19－5）で表される11位水酸基が保護された14位アシル化ムチリン誘導体中の11位水酸基の保護基を除去し、前記一般式（5－4）で表される14位アシル化ムチリン誘導体を製造するものである。保護基の除去は、文献記載の方法を適宜採用して行うことができる（Greenら）。反応溶媒としては、反応に関与しない限りいかなる溶媒も用いることができるが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、ニトロエタン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒またはこれらと水の混合系溶媒の存在下あるいは非存在下で行われ、通常－20℃から200℃で円滑に進行する。

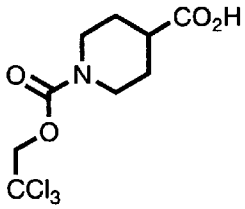
[0119] （実施例）

以下、実施例および参考例により本発明を詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

[0120] （参考例1）

1－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボニル）ピペリジン－4－カルボン酸

[0121] [化12]



[0122] イソニペコチン酸エチル(100 g, 0. 64 mol)とトリエチルアミン(266 mL、1. 9 1 mol)の塩化メチレン溶液(1000 mL)に、氷冷攪拌下クロロギ酸2, 2, 2−トリクロロエチル(131 mL, 0. 95 mol)を滴下し、自然昇温させながら約24時間攪拌した。反応混合物にN, N−ジメチルアミノプロパンジアミン(79. 3 mL, 0. 64 mol)を加えて30分攪拌後溶媒を減圧留去した。残渣に10%クエン酸水溶液を加えて酢酸エチル抽出(1000 mLx3)し、合した有機層を飽和食塩水(1000 mL)洗浄した。無水硫酸ナトリウム乾燥後、ろ過し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、158 gの淡黄油状の1−(2, 2, 2−トリクロロエトキシカルボニル)ピペリジン−4−カルボン酸エチルを得た(収率74%)。

MS (CI) (m/z): 332 ($MH^+$).

HRMS (CI) (m/z): Calcd. for $C_{11}H_{17}Cl_3NO_4$ ($MH^+$):332.0223. Found, 332.0190.

[0123] 1−(2, 2, 2−トリクロロエトキシカルボニル)ピペリジン−4−カルボン酸エチル(158 g, 0. 48 mol)を2規定水酸化カリウム−エタノール溶液(500 mL)と水(500 mL)に溶解し、約1時間加熱還流した。冷後反応混合物に水(300 mL)を加えて酢酸エチル抽出(300 mLx3)した。水層に10%クエン酸水溶液を加えて酢酸エチル抽出(500 mLx3)し、、酸性抽出分を飽和食塩水(300 mL)洗浄した。無水硫酸ナトリウム乾燥後、ろ過し、溶媒留去した。残渣をヘキサン洗浄し、62. 9 gの無色結晶である1−(2, 2, 2−トリクロロエトキシカルボニル)ピペリジン−4−カルボン酸を得た(収率43%)。

MS (CI) (m/z): 304 ($MH^+$).

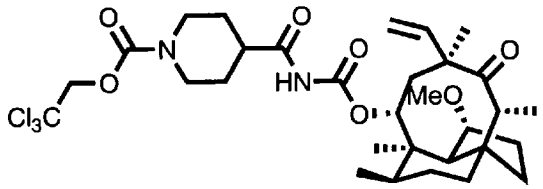
HRMS (CI) (m/z): Calcd. for $C_9H_{13}Cl_3NO_4$ ($MH^+$):303.9910. Found, 303.9937.

[0124] (参考例2)

第一工程

(3R)－14－[1－(2, 2, 2－トリクロロエトキシカルボニル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－3－デオキソ－11－デオキシ－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0125] [化13]



[0126] 4－エピムチリン(1．00 g, 2．99 mmol)の塩化メチレン溶液(30 mL)にシアン酸銀(1．12 g, 7．48 mmol)を加え、－65℃アルゴン雰囲気下で参考例1のカルボン酸(1．37 g, 4．49 mmol)および塩化オキザリルから調製した酸塩化物、およびトリエチルアミン(0．63 mL, 4．49 mmol)を加え、徐々に昇温させながら約4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(30 mL)を加えて攪拌し、セライトろ過した。ろ液を濃縮し、残渣に水(20 mL)を加えて酢酸エチル抽出した(20 mLx3)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(20 mL)し、無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝3:1)にて精製し、1．67 gの無色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率84％)。

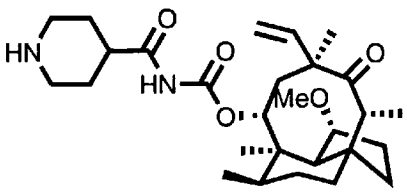
MS (ESI) (m/z): 661.2 ($MH^-$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{31}H_{44}Cl_3N_2O_7$ ($MH^-$):661.22141. Found, 661.21932.

[0127] 第二工程

(3R)－14－(1－ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－3－デオキソ－11－デオキシ－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0128] [化14]



[0129] 第一工程の化合物(1.60 g, 2.41 mmol)の酢酸溶液(6 mL)に、氷冷下亜鉛末(791 mg, 12.1 mmol)を加え室温で約24時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を水、および酢酸エチルで洗浄した。合したろ液を酢酸エチル抽出(10 mLx3)し、合した有機層を10%クエン酸水溶液(15 mLx3)で抽出した。水層を合し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチル抽出(100 mLx3)した。有機層を飽和食塩水洗浄(100 mL)し、無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去し、995 mgの淡黄色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率84%)。

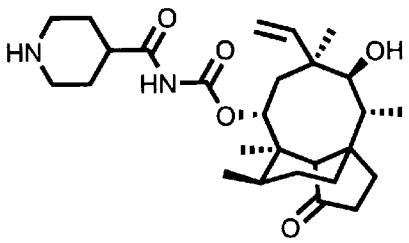
MS (ESI) (m/z): 489.3 ($MH^+$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{28}H_{45}N_2O_5$ ($MH^+$):489.33285. Found, 489.33387.

[0130] 第三工程

14-(1-ピペリジン-4-カルボニル)カルバモイルムチリン

[0131] [化15]



[0132] 第二工程の化合物(980 mg, 2.01 mmol)のジオキサン溶液(9.80 mL)に、氷冷攪拌下濃塩酸(9.80 mL)を加え、自然昇温しながら約4時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後水層を酢酸エチル抽出した(50 mL×6)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(50 mL)し、無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製し、518 mgの無色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率54%)。

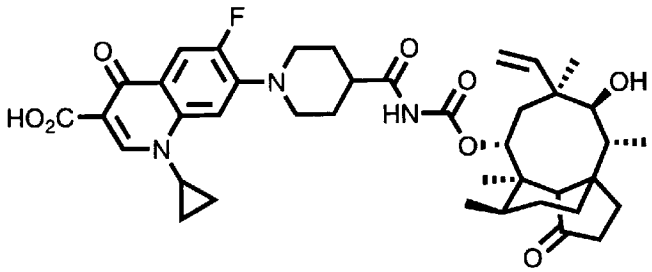
MS (ESI) (m/z): 475.3 ($MH^+$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{27}H_{43}N_2O_5$ ($MH^+$):475.31720. Found, 475.31631.

[0133] (実施例1)

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイルムチリン

[0134] [化16]



[0135] 参考例2の第三工程の化合物(200 mg，0．42 mmol)と1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸(101 mg，0．38 mmol)、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン(62．6 μL，0．42 mmol)のアセトニトリル溶液(4 mL)を、80℃で約6時間加熱攪拌した。冷後反応混合物に水(10 mL)を加えて塩化メチレン抽出(10 mLx3)し、合した有機層を飽和食塩水(10 mL)洗浄した。無水硫酸ナトリウム乾燥後、ろ過し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、酢酸エチル:メタノール＝10:1、次いで塩化メチレン:メタノール:アンモニア水＝50:10:1)にて精製し、100 mgの淡黄粉末状結晶である表題化合物を得た(収率37％)。

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.77 (d, J =7.3 Hz, 3H), 0.91(d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.13-1.86 (m, 12H), 1.21 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.91-2.40(m, 9H), 2.97-3.15 (m, 2H), 3.32-3.62 (m, 4H), 3.70-3.86 (m, 2H), 5.25 (d, J =17.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J =17.1, 11.3 Hz, 1H), 7.37 (d,J = 6.7 Hz, 1H), 7.47 (br, 1H), 8.02 (d, J = 12.8Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 15.0 (s, 1H).

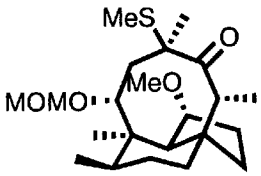
MS (ESI) (m/z): 720.4 ($MH^+$).

[0136] (実施例2)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－12－メチルチオ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0137] [化17]




[0138] (3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン(61．0 g, 0．17 mol)の脱水テトラヒドロフラン溶液(1000 mL)に、－69℃アルゴン雰囲気下カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5Mトルエン溶液)(416 mL, 0．21 mol)を滴下し、30分間攪拌した。同温度にてS－メチルp－トルエンチオスルホネート(Synthesis2002, 343-348.)(61．0 g, 0．17 mol)の脱水テトラヒドロフラン溶液(150 mL)を滴下し、自然昇温させながら約1．5時間攪拌した。反応混合物に10％クエン酸水溶液(500 mL)を加え減圧留去した。残渣を酢酸エチル抽出(500 mLx3)し、合した有機層を飽和食塩水(500 mL)洗浄した。無水硫酸ナトリウム乾燥後、ろ過し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝8:1)にて精製し、67．7 gの淡黄油状の表題化合物を得た(収率98％)。

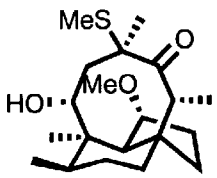
MS (FAB) (m/z): 399 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{39}O_4S$ ($MH^+$):399.2569. Found, 399.2608.

[0139] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－12－メチルチオ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0140] [化18]




[0141] 第一工程の化合物(67．6 g, 0．17 mol)のメタノール溶液(1000 mL)に、氷冷攪拌下p－トルエンスルホン酸(48．5 g, 0．26 mol)を加え、自然昇温させながら約60時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて濃縮し、残渣を酢酸エチル抽出(600 mLx3)し、合した有機層を飽和食塩水(500 mL)

洗浄した。無水硫酸ナトリウム乾燥後、ろ過し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、57．4 gの無色結晶である表題化合物を得た(収率95%)。

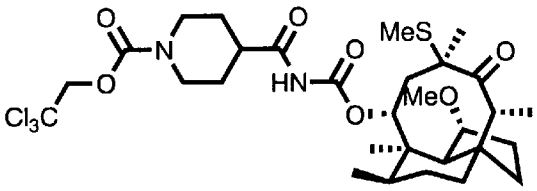
MS (FAB) (m/z): 355 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{20}H_{35}O_3S$ ($MH^+$):355.2307. Found, 355.2305.

[0142] 第三工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－12－メチルチオ－11－オキソ－14－[1－(2, 2, 2－トリクロロエトキシカルボニル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－4－エピムチリン

[0143] [化19]




[0144] 参考例2の第一工程の方法に従って、第二工程の化合物300mg(0．85mmol)、シアン酸銀317mg(2．12mmol)、参考例1のカルボン酸387mg(1．27mmol)と塩化オキザリルから調製した酸塩化物、およびトリエチルアミン0．18mL(1．27mmol)を用いて反応を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1、次いでヘキサン:酢酸エチル＝1:1)にて精製し、465mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率80%)。

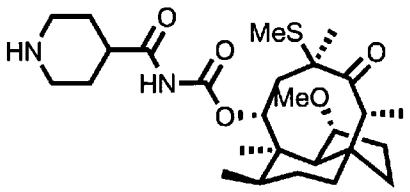
MS (FAB) (m/z): 683.5 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{30}H_{46}Cl_3N_2O_7S$($MH^+$):683.2091. Found, 683.2077.

[0145] 第四工程

(3R)－3－オキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－12－メチルチオ－11－オキソ－14－[(1－ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－4－エピムチリン

[0146] [化20]



[0147] 第三工程の化合物(1．74 g, 2．54 mmol)の酢酸溶液(6 mL)に、氷冷下亜鉛末(830 mg, 12．7 mmol)を加え室温で攪拌した。24時間後に亜鉛末(830 mg, 12．7 mmol)を追加し、さらに室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、残渣を水、および酢酸エチルで洗浄した。合したろ液を酢酸エチル抽出(20 mLx3)し、合した有機層を10%クエン酸水溶液(5 mL×5)で抽出した。水層を合し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチル抽出(100 mL×5)した。有機層を飽和食塩水洗浄(100 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル:メタノール＝10:1、次いで酢酸エチル:メタノール＝5:1)にて精製し、808 mgの無色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率62%)。

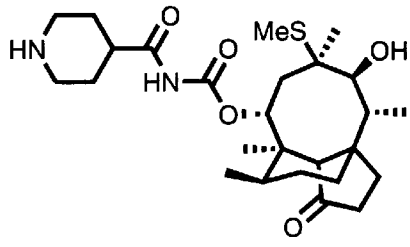
MS (FAB) (m/z): 509 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{27}H_{45}N_2O_5S(MH^+)$:509.3049. Found, 509.3044.

[0148] 第五工程

12－デスエテニル－12－メチルチオ－14－(1－ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイルムチリン

[0149] [化21]



[0150] 参考例2の第三工程の方法に従って、第四工程の化合物(370 mg, 0．73 mmol)を用いて反応を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, ヘキサン:酢酸エチル＝1:1、酢酸エチル:メタノール＝10:1、5:1、次いで2:1)にて精製し、

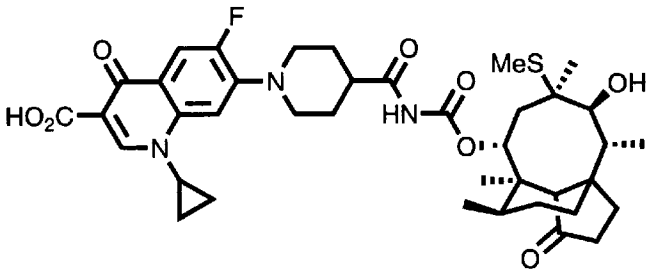
156 mgの無色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率43%)。MS(FAB) (m/z): 495 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{26}H_{43}N_2O_5S(MH^+)$:495.2893. Found, 495.2897.

[0151] 第六工程

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン

[0152] [化22]




[0153] 実施例1の方法に従って、第五工程の化合物(3.00 g, 6.06 mmol)と1－シクロプロピル－6, 7－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸(1.46 g, 5.51 mmol)、1, 8－ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ－7－セン(0.90 mL, 6.06 mmol)のアセトニトリル溶液(60 mL)を用いて反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、酢酸エチル:メタノール＝20:1)にて精製し、さらにメタノール(30 mL)に溶解後水(100 mL)を用いて結晶化し、2.04 gの淡黄粉末状結晶である表題化合物を得た(収率50%)。

$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.78 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04-1.85 (m, 11H), 1.45 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.92-2.33(m, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 4H),3.62-3.84 (m, 2H), 5.77(d,J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.38 (br,1H), 8.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 15.0 (s, 1H).

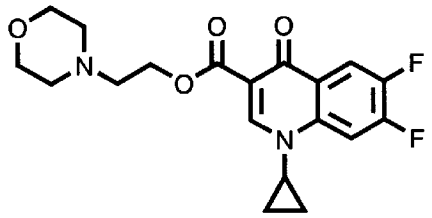
MS (ESI) (m/z): 770.3 ($MH^+$).

[0154] (実施例3)

第一工程

1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸2－（4－モルホリル）エチル

[0155] [化23]



[0156] 1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸（300 mg，1．13 mmol）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液（10 mL）に、室温攪拌下4－（2－クロロエチル）モルホリン（253 mg，1．36 mmol）、および炭酸セシウム（1．11 g，3．39 mmol）を加え、内温60℃にて4時間加熱攪拌した。冷後反応混合液に水（5 mL）を加え、塩化メチレン抽出（10 mL）した。有機層を飽和食塩水洗浄（10 mL）し、無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル洗浄し、326 mgの無色粉末状結晶である表題化合物を得た（収率76％）。

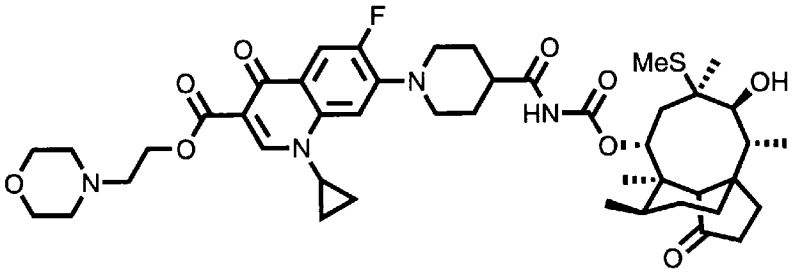
MS (ESI) (m/z): 379.2 ($MH^+$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{19}H_{21}F_2N_2O_4$ ($MH^+$):379.14694. Found, 379.14771.

[0157] 第二工程

14－（1－{3－[2－（4－モルホリル）エトキシカルボニル]－1－シクロプロピル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソ－3－キノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル）カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン

[0158] [化24]



[0159] 実施例1の方法に従って、第一工程の化合物（300 mg，0．79 mmol）と実施例

2の第五工程の化合物(588 mg, 1. 19 mmol)、トリエチルアミン(0. 17 mL, 1. 19 mmol)のアセトニトリル溶液(8 mL)を、80℃で約17時間加熱攪拌した。冷後反応混合物を減圧濃縮し、水(10 mL)を加えて塩化メチレン抽出(10 mLx3)し、合した有機層を飽和食塩水(10 mL)洗浄した。無水硫酸ナトリウム乾燥後、ろ過し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1、次いで塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=10:1:0. 1)にて精製し、82. 4 mgの淡黄粉末状結晶である表題化合物を得た(収率12%)。

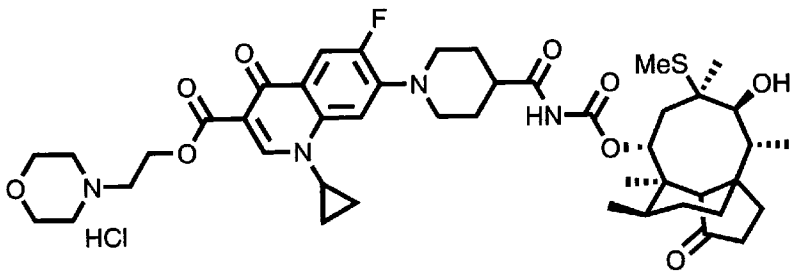
MS (ESI) (m/z): 853.5 ($MH^+$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{45}H_{62}FN_4O_9S$($MH^+$):853.42215. Found, 853.42141.

[0160] 第三工程

塩酸14－(1－{3－[2－(4－モルホリル)エトキシカルボニル]－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン

[0161] [化25]




[0162] 第二工程の化合物(80. 0 mg, 93. 8 μmol)の塩化メチレン溶液(4 mL)に、4℃で3. 91M 塩化水素－ジオキサン(24. 0 mL)を加えた。室温下30分攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテル洗浄し、75. 9 mgの黄色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率91%)。

MS (ESI) (m/z): 853.5 (フリー体の$MH^+$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{45}H_{62}FN_4O_9S$($MH^+$):853.42215. Found, 853.42219.

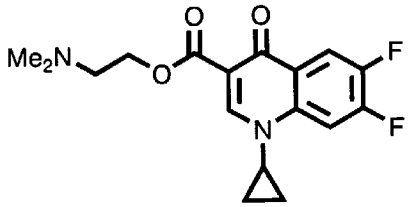
[0163] (実施例4)

第一工程

1－シクロプロピル－6, 7－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカ

ルボン酸2－(ジメチルアミノ)エチル

[0164] [化26]



[0165] 実施例3の第一工程の方法に従って、1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸(300 mg，1．13 mmol)と塩酸2－クロロ－N，N－ジメチルエチルアミン(196 mg，1．36 mmol)、および炭酸セシウム(1．11 g，3．39 mmol)を反応させ、282 mgの無色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率74％)。

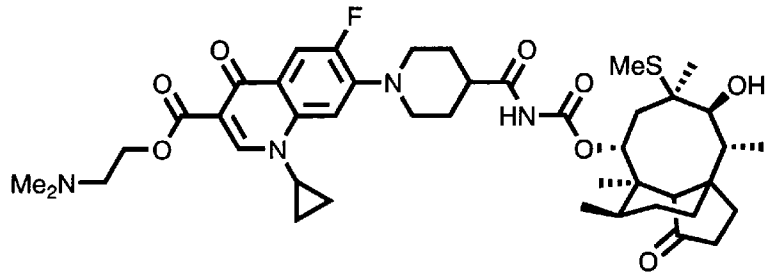
MS (ESI) (m/z): 337.2 ($MH^+$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{17}H_{19}F_2N_2O_3$ ($MH^+$):337.13637. Found, 337.14031.

[0166] 第二工程

14－(1－{3－[2－(ジメチルアミノ)エトキシカルボニル]－1－シクロプロピル－1，4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン

[0167] [化27]



[0168] 実施例1の方法に従って、第一工程の化合物(280 mg，0．83 mmol)と実施例2の第五工程の化合物(618 mg，1．25 mmol)、トリエチルアミン(0．41 mL，2．91 mmol)を反応させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール＝20:1、次いで酢酸エチル:メタノール＝10:1、次いでクロロホルム:メタノール＝10:1)にて精製し、177 mgの無色粉末状結晶である表題化合物を得た(収

率26%)。

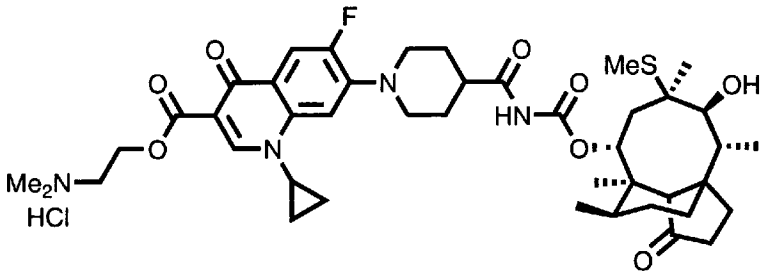
MS (ESI) (m/z): 811.4 ($MH^+$).

HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{43}H_{60}FN_4O_8S(MH^+)$:811.41159. Found, 811.40816.

[0169] 第三工程

塩酸14－(1－{3－[2－(ジメチルアミノ)エトキシカルボニル]－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－6－フルオロ－4－オキソキノリン－7－イル}ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－デスエテニル－12－メチルチオムチリン

[0170] [化28]




[0171] 実施例3の第三工程の方法に従って、第二工程の化合物(150 mg, 0.19 mmol)を塩酸塩化し、残渣をジイソプロピルエーテル洗浄し、140 mgの黄色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率89%)。

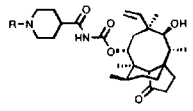
MS (ESI) (m/z): 811.4 (フリー体の$MH^+$).

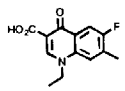
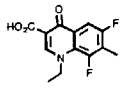
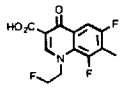
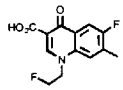
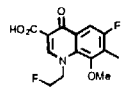
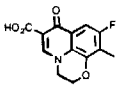
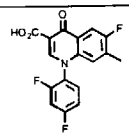
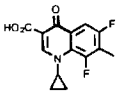
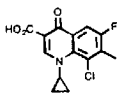
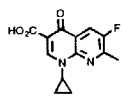
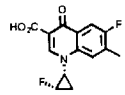
HRMS (ESI) (m/z): Calcd. for $C_{43}H_{60}FN_4O_8S$(フリー体の$MH^+$):811.41159. Found, 811.40887.

[0172] (実施例5)

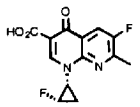
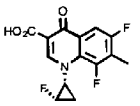
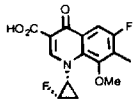
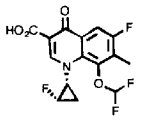
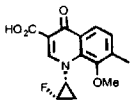
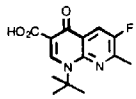
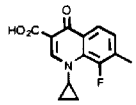
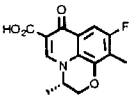
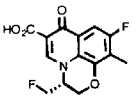
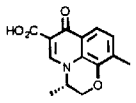
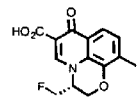
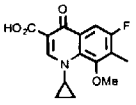
発明化合物5～27を実施例1と同様な操作により製造した。

[0173] [表1]



| No. | R | MS (m/z) | HRMS (m/z) |
|---|---|---|---|
| 5 |  | (ESI) 706.4 (MH-) | (ESI): C39H49FN3O8 (MH-): 計算値、706.35037. 実測値、706.35030. |
| 6 |  | (FAB) 726.5 (MH+) | (FAB): C39H50F2N3O8 (MH+): 計算値、726.3566. 実測値、726.3588. |
| 7 |  | (FAB) 744.6 (MH+) | (FAB): C39H49F3N3O8 (MH+): 計算値、744.3472. 実測値、744.3498. |
| 8 |  | (ESI) 724.4 (MH-) | (ESI): C39H48F2N3O8 (MH-): 計算値、724.34095. 実測値、724.34000. |
| 9 |  | (ESI) 754.3 (MH-) | (ESI): C40H50F2N3O9 (MH-): 計算値、754.35151. 実測値、754.35202. |
| 10 |  | (ESI) 720.3 (MH-) | (ESI): C39H47FN3O9 (MH-): 計算値、720.32963. 実測値、720.32928. |
| 11 |  | (FAB) 792 (MH+) | (FAB): C43H49F3N3O8 (MH+): 計算値、792.3472. 実測値、792.3442. |
| 12 |  | (ESI) 736.4 (MH-) | (ESI): C40H48F2N3O8 (MH-): 計算値、736.34095. 実測値、736.34029. |
| 13 |  | (ESI) 752.4 (MH-) | (ESI): C40H48ClFN3O8 (MH-): 計算値、752.31139. 実測値、752.31099. |
| 14 |  | (FAB) 721.5 (MH+) | (FAB): C39H50FN4O8 (MH+): 計算値、721.3613. 実測値、721.3655. |
| 15 |  | (ESI) 736.3 (MH-) | (ESI): C40H48F2N3O8 (MH-): 計算値、736.34095. 実測値、736.34464. |

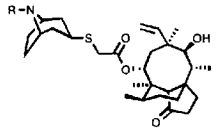
[0174] [表2]

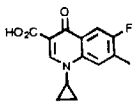
| | | | |
|---|---|---|---|
| 16 |  | (ESI) 739.3 (MH+) | (ESI):C39H49F2N4O8 (MH+):<br>計算値、739.35184.<br>実測値、739.35536. |
| 17 |  | (ESI) 754.3 (MH-) | (ESI):C40H47F3N3O8 (MH-):<br>計算値、754.33152.<br>実測値、754.33050. |
| 18 |  | (ESI) 766.4 (MH-) | (ESI):C41H50F2N3O9 (MH-):<br>計算値、766.35151.<br>実測値、766.35171. |
| 19 |  | (ESI) 802.4 (MH-) | (ESI):C41H48F4N3O9 (MH-):<br>計算値、802.33267.<br>実測値、802.33302. |
| 20 |  | (ESI) 748.4 (MH-) | (ESI):C41H51FN3O9 (MH-):<br>計算値、748.36093.<br>実測値、748.36055. |
| 21 |  | (ESI) 735.4 (MH-) | (ESI):C40H52FN4O8 (MH-):<br>計算値、735.37692.<br>実測値、735.38025. |
| 22 |  | (ESI) 718.4 (MH-) | (ESI):C40H49FN3O8 (MH-):<br>計算値、718.35037.<br>実測値、718.35083. |
| 23 |  | (ESI) 734.4 (MH-) | (ESI):C40H49FN3O9 (MH-):<br>計算値、734.34528.<br>実測値、734.34313. |
| 24 |  | (ESI) 752.3 (MH-) | (ESI):C40H48F2N3O9 (MH-):<br>計算値、752.33586.<br>実測値、752.33520. |
| 25 |  | (ESI) 716.4 (MH-) | (ESI):C40H50N3O9 (MH-):<br>計算値、716.35470.<br>実測値、716.35447. |
| 26 |  | (ESI) 734.4 (MH-) | (ESI):C40H49FN3O9 (MH-):<br>計算値、734.34528.<br>実測値、734.34640. |
| 27 |  | (ESI) 748.4 (MH-) | (ESI):C41H51FN3O9 (MH-):<br>計算値、748.36093.<br>実測値、748.36024. |

[0175] (実施例6)

発明化合物28を実施例2と同様な操作により製造した。

[0176] [表3]

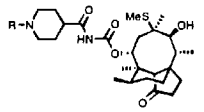


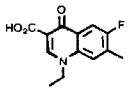
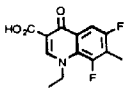
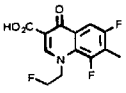
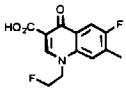
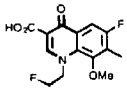
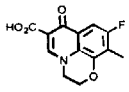
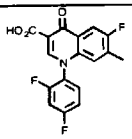
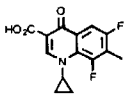
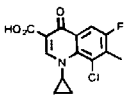
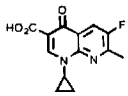
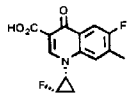
| No. | R | MS (m/z) | HRMS (m/z) |
|---|---|---|---|
| 28 |  | (ESI) 747.3 (MH-) | (ESI): C42H52FN2O7S (MH-): 計算値、747.34792. 実測値、747.34868. |

[0177] (実施例7)

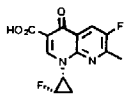
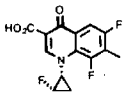
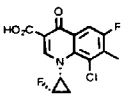
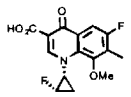
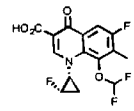
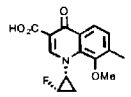
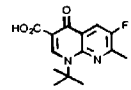
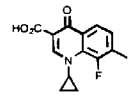
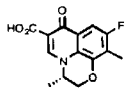
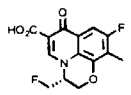
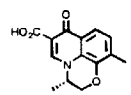
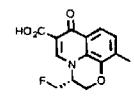
発明化合物29～52を実施例2と同様な操作により製造した。

[0178] [表4]

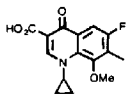


| No. | R | MS (m/z) | HRMS (m/z) |
|---|---|---|---|
| 29 |  | (ESI) 726.3 (MH-) | (ESI):C36H49FN3O8S (MH-):<br>計算値、726.32244.<br>実測値、726.32206. |
| 30 |  | (FAB) 746.2 (MH+) | (FAB):C38H50F2N3O8S (MH+):<br>計算値、746.3287.<br>実測値、746.3270. |
| 31 |  | (ESI) 762.3 (MH-) | (ESI):C38H47F3N3O8S (MH-):<br>計算値、762.30359.<br>実測値、762.30355. |
| 32 |  | (FAB) 746.5 (MH+) | (FAB):C38H50F2N3O8S (MH+):<br>計算値、746.3287.<br>実測値、746.3314. |
| 33 |  | (ESI) 774.3 (MH-) | (ESI):C39H50F2N3O9S (MH-):<br>計算値、774.32358.<br>実測値、774.32658. |
| 34 |  | (ESI) 740.3 (MH-) | (ESI):C38H47FN3O9S (MH-):<br>計算値、740.30170.<br>実測値、740.30047. |
| 35 |  | (ESI) 810.3 (MH-) | (ESI):C42H47F3N3O8S (MH-):<br>計算値、810.30359.<br>実測値、810.30392. |
| 36 |  | (FAB) 758 (MH+) | (FAB):C39H50F2N3O8S (MH+):<br>計算値、758.3287.<br>実測値、758.3304. |
| 37 |  | (ESI) 774.3 (MH+) | (ESI):C39H50ClFN3O8S (MH+):<br>計算値、774.29912.<br>実測値、774.29944. |
| 38 |  | (FAB) 741.5 (MH+) | (FAB):C38H50FN4O8S (MH+):<br>計算値、741.3333.<br>実測値、741.3361. |
| 39 |  | (ESI) 756.3 (MH-) | (ESI):C39H48F2N3O8S (MH-):<br>計算値、756.31302.<br>実測値、756.31319. |

[0179] [表5]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 40 |  | (ESI) 757.3 (MH-) | (ESI):C38H47F2N4O8S (MH-):<br>計算値、757.30826.<br>実測値、757.30725. |
| 41 |  | (ESI) 776.4 (MH+) | (ESI):C39H49F3N3O8S (MH+):<br>計算値、776.31924.<br>実測値、776.31841. |
| 42 |  | (ESI) 790.3 (MH-) | (ESI):C39H47ClF2N3O8S (MH-):<br>計算値、790.27404.<br>実測値、790.27404. |
| 43 |  | (ESI) 786.3 (MH-) | (ESI):C40H50F2N3O9S (MH-):<br>計算値、786.32358.<br>実測値、786.32393. |
| 44 |  | (ESI) 822.3 (MH-) | (ESI):C40H48F4N3O9S (MH-):<br>計算値、822.30474.<br>実測値、822.30510. |
| 45 |  | (ESI) 768.3 (MH-) | (ESI):C40H51FN3O9S (MH-):<br>計算値、768.33300.<br>実測値、768.33386. |
| 46 |  | (ESI) 755.4 (MH-) | (ESI):C39H52N4O8S (MH-):<br>計算値、755.34899.<br>実測値、755.34970. |
| 47 |  | (FAB) 741 (MH+) | (FAB):C39H51FN3O8S (MH+):<br>計算値、740.3381.<br>実測値、740.3428. |
| 48 |  | (FAB) 756.5 (MH+) | (FAB):C39H51FN3O9S (MH+):<br>計算値、756.3330.<br>実測値、756.3372. |
| 49 |  | (ESI) 772.3 (MH-) | (ESI):C39H48F2N3O9S (MH-):<br>計算値、772.30793.<br>実測値、772.30613. |
| 50 |  | (ESI) 736.3 (MH-) | (ESI):C39H50N3O9S (MH-):<br>計算値、736.32677.<br>実測値、736.32651. |
| 51 |  | (ESI) 754.4 (MH-) | (ESI):C39H49FN3O9S (MH-):<br>計算値、754.31735.<br>実測値、754.31426. |

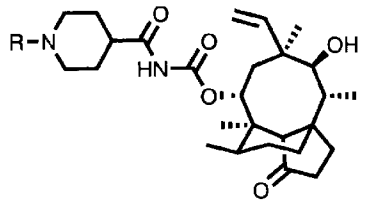
[0180] [表6]

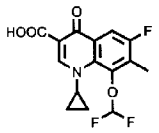
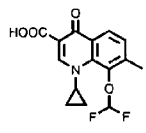
| | | | |
|---|---|---|---|
| 52 |  | (ESI) 770.3 (MH+) | (ESI): C40H53FN3O9S (MH+): 計算値、770.34865. 実測値、770.34778. |

[0181] (実施例8)

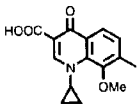
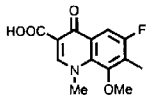
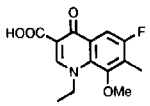
発明化合物53～70を実施例1と同様な操作により製造した。

[0182] [表7]

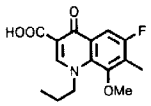
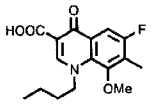
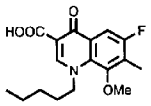


| No. | R | MS (m/z) | HRMS (m/z) | $^1$H NMR |
|---|---|---|---|---|
| 53 |  | (ESI) 786.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{51}F_3N_3O_9$ 計算値、786.35774 実測値、786.35712 | (in $CDCl_3$) $\delta$ 0.76 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.95–1.01 (m, 2H), 1.11–1.33 (m, 6H), 1.40–2.36 (m, 20H), 3.29–3.60 (m, 6H), 4.11–4.18 (m, 1H), 5.25 (dd, $J$ = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.72 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (t, $J$ = 74.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J$ = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.04 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 14.5 (s, 1H). |
| 54 |  | (ESI) 768.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{52}F_2N_3O_9$ 計算値、768.36716 実測値、768.36735 | (in $CDCl_3$) $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.96–1.02 (m, 2H), 1.11–2.38 (m, 25H), 2.98–3.08 (m, 2H), 3.34–3.45 (m, 2H), 3.66–3.76 (m, 4H), 4.18–4.25 (m,1H), 5.25 (dd, $J$ = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.72 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 6.52 (t, $J$ = 75.8 Hz, 1H), 7.23 (d, $J$ = 9.2Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 14.7 (s, 1H). |

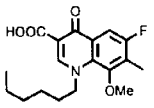
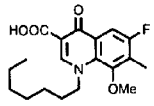
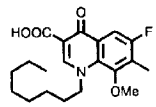
[0183] [表8]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 55 |  | (ESI) 732.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{54}N_3O_9$ 計算値、732.38600 実測値、732.38545 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.98–2.36 (m, 26H), 2.92–3.03 (m, 2H), 3.31–3.42 (m, 2H), 3.78–3.87 (m, 5H), 4.04–4.12 (m, 1H), 5.25 (dd, $J$ = 17.7, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.17 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 15.0 (s, 1H). |
| 56 |  | (ESI) 724.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{39}H_{51}FN_3O_9$ 計算値、724.36093 実測値、724.36125 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.76 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.11–2.40 (m, 24H), 3.25–3.62 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.25 (dd, $J$ = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J$ = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.94 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 57 |  | (ESI) 738.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{53}FN_3O_9$ 計算値、738.37658 実測値、738.37641 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.95–1.05 (m, 5H), 1.12–2.40 (m, 29H), 3.29–3.58 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.57 (q, $J$ = 6.7 Hz, 2H), 5.25 (dd, $J$ = 17.7, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |

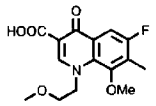
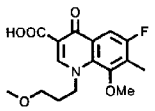
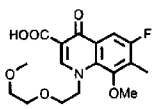
[0184] [表9]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 58 |  | (ESI)<br>752.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{55}FN_3O_9$<br>計算値、752.39223<br>実測値、752.39280 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.87–0.93 (m, 6H), 1.11–1.30 (m, 1H), 1.37–2.40 (m, 25H), 3.26–3.60 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.46 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (dd, $J$ = 17.7, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H). |
| 59 |  | (ESI)<br>766.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{57}FN_3O_9$<br>計算値、766.40788<br>実測値、766.40735 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.87–0.97 (m 6H), 1.11–2.41 (m, 28H), 3.24–3.46 (m, 4H), 3.55 (d, $J$ = 11.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.50 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (dd, $J$ = 17.7, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 11.6, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 60 |  | (ESI)<br>780.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{43}H_{59}FN_3O_9$<br>計算値、780.42353<br>実測値、780.42307 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.86-0.94 (m 6H), 1.12–2.37 (m, 30H), 3.25–3.45 (m, 4H), 3.55 (d, $J$ = 11.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (dd, $J$ = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |

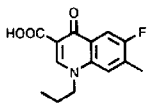
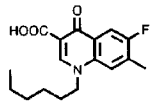
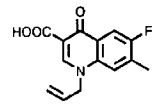
[0185] [表10]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 61 |  | (ESI)<br>794.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{44}H_{61}FN_3O_9$<br>計算値、794.43918<br>実測値、794.43979 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.91(d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.11–2.40 (m, 32H), 3.25–3.44 (m, 4H), 3.55 (d, $J$ = 11.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (dd, $J$ = 17.7, 1.2 Hz, 1H), ), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 62 |  | (ESI)<br>808.5 ($MH^+$) | (ESI) $C_{45}H_{63}FN_3O_9$<br>計算値、808.45483<br>実測値、808.45486 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.86 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.91(d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.11–2.41 (m, 34H), 3.25–3.44 (m, 4H), 3.55 (d, $J$ = 11.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (dd, $J$ = 17.1, 1.2 Hz, 1H), ), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 63 |  | (ESI)<br>822.5 ($MH^+$) | (ESI) $C_{46}H_{65}FN_3O_9$<br>計算値、822.47048<br>実測値、822.46979 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.77 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91(d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.11–2.41 (m, 36H), 3.24–3.45 (m, 4H), 3.49–3.59 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (dd, $J$ = 17.1, 1.2 Hz, 1H), ), 5.38 (dd, $J$ = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J$ = 17.7 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |

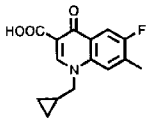
[0186] [表11]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 64 |  | (ESI) 768.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{55}FN_3O_{10}$ 計算値、768.38715 実測値、768.38688 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.76 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.12–2.40 (m, 24H), 3.24–3.39 (m, 7H), 3.54 (d, $J$ = 10.4 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 5.25 (d, $J$ = 17.1 Hz, 1H), 5.38 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J$ = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.97 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 14.8 (m, 1H). |
| 65 |  | (ESI) 782.4($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{57}FN_3O_{10}$ 計算値、782.40280 実測値、782.40303 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.76 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.12–2.36 (m, 26H), 3.20–3.45 (m, 9H), 3.55 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.85 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 5.25 (d, $J$ = 17.7 Hz, 1H), 5.38 (d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.97 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 66 |  | (ESI) 812.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{43}H_{59}FN_3O_{11}$ 計算値、812.41336 実測値、812.41357 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.76 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.13–2.36 (m, 24H), 3.25–3.55 (m, 13H), 3.77 (t, $J$ = 4.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.73 (t, $J$ = 4.3 Hz, 2H), 5.25 (d, $J$ = 17.7 Hz, 1H), 5.38 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 5.73 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J$ = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.97 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |

[0187] [表12]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 67 |  | (ESI) 722.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{53}FN_3O_8$ 計算値、722.38167 実測値、722.38120 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.76 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.16–2.35 (m, 22H), 3.16 (br, 2H), 3.39 (d, $J$ = 6.1 Hz, 1H), 3.48 (br, 1H), 3.80 (br, 2H), 4.24 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (d, $J$ = 17.1 Hz, 1H), 5.36 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 5.71 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.13 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H). |
| 68 |  | (ESI) 764.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{43}H_{59}FN_3O_8$ 計算値、764.42862 実測値、764.42809 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.76 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, $J$ = 6.1 Hz, 6H), 1.13–2.35 (m, 32H), 2.95–3.10 (m, 2H), 3.37–3.41 (m 2H), 3.74 (br, 2H), 4.23 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.25 (d, $J$ = 17.1 Hz, 1H), 5.36 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 5.71 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, $J$ = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.07 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 15.1 (s, 1H). |
| 69 |  | (ESI) 720.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{51}FN_3O_8$ 計算値、720.36602 実測値、720.36660 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13–1.25 (m, 4H), 1.40–1.81 (m, 11H), 1.95–2.35 (m, 9H), 3.00–3.05 (m, 2H), 3.36–3.41 (m, 2H), 3.72–3.75 (m, 2H), 4.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 5.23–5.28 (m, 2H), 5.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.98–6.00 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 17.1 Hz, 11.0 Hz), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 15.0 (s, 1H). |

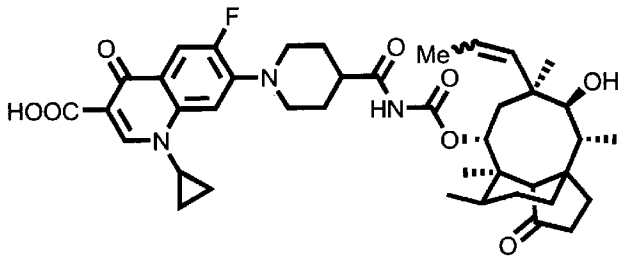
[0188] [表13]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 70 |  | (ESI) 734.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{53}FN_3O_8$ 計算値、734.38167 実測値、734.38170 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.52 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14–1.25 (m, 4H), 1.38–1.81 (m, 12H), 1.97–2.35 (m, 9H), 3.04–3.06 (m, 2H), 3.37–3.41 (m, 2H), 3.74–3.79 (m, 2H), 4.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 15.1 (s, 1H). |

[0189] (実施例9)

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－(1－プロペン－1－イル)ムチリン

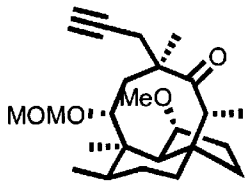
[0190] [化29]



[0191] 第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－(2－プロピン－1－イル)－4－エピムチリン

[0192] [化30]



[0193] 実施例2の第一工程に従って、2．00 g(5．67 mmol)の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン、プロパルギルブロミド0．51 mL(6．81 mmol)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)13．6 mL(6．81 mmol)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、2．32 gの黄色油状の表題化合物を得た(収率100%)。

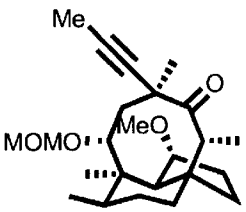
MS (FAB$^+$) m/z:329 ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$).

HRMS (FAB$^+$) for $C_{22}H_{33}O_2$ ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$):calcd,.329.2481; found, 329.2467.

[0194] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－(1－プロピン－1－イル)－4－エピムチリン

[0195] [化31]




[0196] 第一工程の化合物(13．3 g、34．0 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(150 mL)に、氷冷下カリウムt－ブトキシド3．82 g(34．0 mmol)を加え、自然昇温させながら12時間攪拌した。反応混合物を希クエン酸水溶液に注ぎ溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル抽出(100 mLx3)し、合した有機層を飽和食塩水洗浄(50 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝8:1)にて精製し、13．2 gの黄色油状の表題化合物を得た(収率99%)。

MS (FAB$^+$) m/z:391 ($MH^+$).

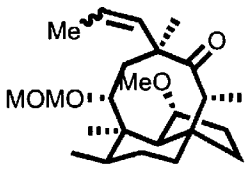
HRMS (FAB$^+$) for $C_{24}H_{39}O_4$ ($MH^+$):calcd, 391.2848; found, 391.2871.

[0197] 第三工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メト

キシメトキシ－11－オキソ－12－(1－プロペン－1－イル)－4－エピムチリン

[0198] [化32]




[0199] 第二工程の化合物(13．2 g、33．8 mmol)のトルエン溶液(250 mL)にLindlar触媒1．30 g(10％重量)を添加し、常温下98．1 KPaにて5時間接触還元に付した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を酢酸エチルにて洗浄した。合したろ液を減圧留去し、13．3 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率100％)。

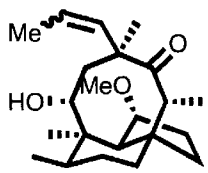
MS (FAB$^+$) m/z:393 (MH$^+$).

HRMS (FAB$^+$) for $C_{24}H_{41}O_4$ (MH$^+$):calcd, 393.3005; found, 393.3010.

[0200] 第四工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－(1－プロペン－1－イル)－4－エピムチリン

[0201] [化33]




[0202] 実施例2の第二工程に従って、第三工程の化合物(13．3 g、33．9 mmol)、およびp－トルエンスルホン酸1水和物(6．44 g、33．9 mmol)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、10．1 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率86％)。

MS (FAB$^+$) (m/z):331 (MH$^+$-$H_2O$).

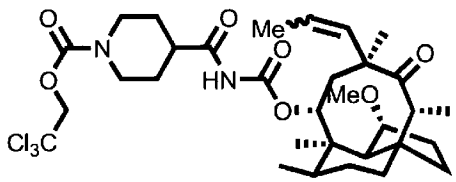
HRMS (FAB$^+$)for $C_{22}H_{35}O_2$ (MH$^+$-$H_2O$):calcd, 331.2637; found, 331.2645.

[0203] 第五工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－(1－プロペン－1－イル)－14－[1－(2, 2, 2－トリクロロエトキシカル

ボニル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－4－エピムチリン

[0204] [化34]



[0205] 第四工程の化合物450 mg(1．29 mmol)の塩化メチレン溶液(13 mL)に、室温攪拌下シアン酸銀484 mg(3．23 mmol)を加え、アルゴン雰囲気、－40℃攪拌下、参考例1のカルボン酸591 mg(1．94 mmol)と塩化オキザリルから調製した酸塩化物、およびトリエチルアミン0．27 mL(1．94 mmol)を加え、自然昇温させながら遮光(アルミホイル)下15時間攪拌した。遮光を止め、反応混合物に酢酸エチル(13 mL)、およびセライト(4．84 g)を加えて15分攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を酢酸エチル洗浄した。合した有機層を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチル抽出した(40 mLx3)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(40 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、449 mgの無色粉末状の表題化合物を得た(収率51％)。

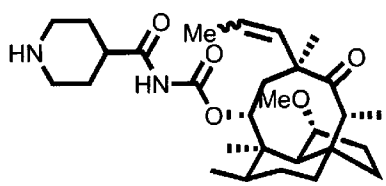
MS (ESI$^-$) m/z:675.2 (MH$^-$).

HRMS (ESI$^-$) for $C_{32}H_{46}Cl_3N_2O_7$(MH$^-$):calcd, 675.23706. found, 675.23651.

[0206] 第六工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－14－(ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－(1－プロペン－1－イル)－4－エピムチリン

[0207] [化35]



[0208] 第五工程の化合物430 mg(0．63 mmol)に酢酸(4．30 mL)を加え、亜鉛20

6 mg(3. 15 mmol)を添加して25時間室温攪拌した。更に亜鉛を同量添加して26時間室温攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を酢酸エチル、および水で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出(10 mLx3)し、合した有機層を希クエン酸水溶液で抽出した(10 mLx3)。水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えてアルカリ性とした後、酢酸エチル抽出した(10 mLx3)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(10 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去し、282 mgの表題化合物を無色粉末状晶として得た(収率89%)。

MS ($ESI^+$) m/z: 503.31 ($MH^+$).

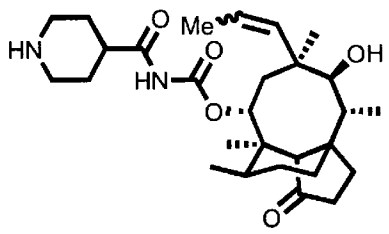
HRMS ($ESI^+$) for $C_{29}H_{47}N_2O_5$(MH+):

calcd, 503.34850; found, 503.34896.

[0209] 第七工程

12－デスエテニル－14－(ピペリジン－4－カルボニル)カルバモイル－12－(1－プロペン－1－イル)ムチリン

[0210] [化36]




[0211] 第六工程の化合物(40. 0 g、79. 6 mmol)のジオキサン溶液(400 mL)に、氷冷攪拌下濃塩酸(400 mL)を加え、自然昇温しながら約3時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性(pHは約8程度)とした後、水層を酢酸エチル抽出した(500 mLx3)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(500 mL)し、無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール＝20:1)にて精製し、29. 7 gの無色粉末状結晶である表題化合物を得た(収率77%)。

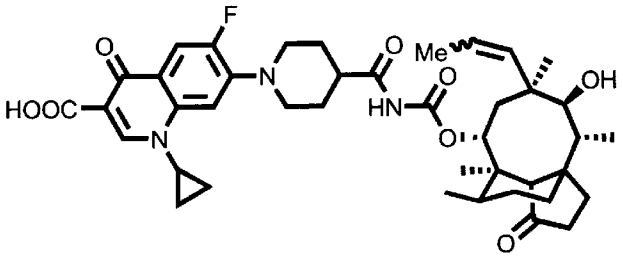
MS ($ESI^+$) m/z: 489.3 ($MH^+$).

HRMS ($ESI^+$) for $C_{28}H_{45}N_2O_5$:calcd, 489.33285 ($MH^+$); found, 489.33244.

[0212] 第8工程

14－[1－(3－カルボキシ－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－7－イル)ピペリジン－4－カルボニル]カルバモイル－12－デスエテニル－12－(1－プロペン－1－イル)ムチリン

[0213] [化37]




[0214] 実施例1の方法に従って第7工程の化合物(300 mg、0．614 mmol)と1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸(148 mg、0．558 mmol)のアセトニトリル溶液(6．1 mL)を用いて反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール＝50:1→20:1)で精製し、表題化合物(324 mg)を得た(収率79%)。

MS ($ESI^+$) m/z: 734.4 ($MH^+$).

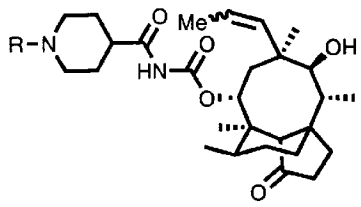
HRMS ($ESI^+$) for $C_{41}H_{53}FN_3O_8$ ($MH^+$): calcd, 734.38167; found, 734.38163.

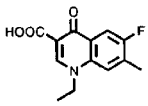
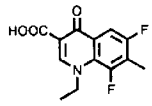
1H NMR (400 MHz, CDCl3) d 0.75 (d, J =6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12-2.43 (m, 22H), 1.39 (s, 3H), 1.42(s, 3H), 1.75 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.00-3,10 (m, 2H), 3.35 (t, J = 6.7 Hz, 1H),3.40-3.50 (m, 2H), 3.73-3.84 (m, 2H), 5.60 (d,J = 8.0 Hz, 1H), 5.68-5.79 (m,2H), 7.33 (brs, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 15.04 (s, 1H).

[0215] (実施例10)

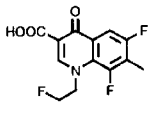
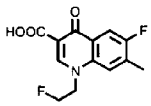
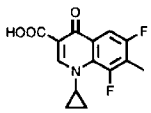
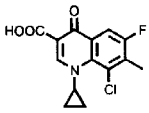
発明化合物72～112を実施例9と同様な操作により合成した。

[0216] [表14]

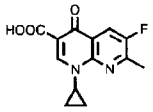
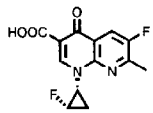
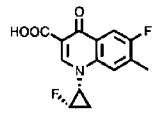
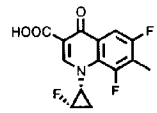


| No. | R | MS (m/z) | HRMS (m/z) | $^1$H NMR |
|---|---|---|---|---|
| 72 |  | (ESI) 722.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{53}FN_3O_8$<br>計算値、722.38167<br>実測値、722.38093 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.10–1.29 (m, 2H), 1.33–1.89 (m, 18H), 1.89–2.47 (m, 10H), 3.01–3.07 (m, 2H), 3.35 (t, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 3.40–3.55 (m, 1H), 3.65–3.84 (m, 2H), 4.32 (q, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.60 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.84 (m, 2H), 6.85 (d, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.08 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 15.1 (br s, 1H). |
| 73 |  | (ESI) 740.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{52}F_2N_3O_8$<br>計算値、740.37225<br>実測値、740.37204 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12–2.44 (m, 25H), 3.28–3.60 (m, 6H), 4.41–4.54 (m, 2H), 5.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.68–5.83 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 14.7 (s, 1H). |

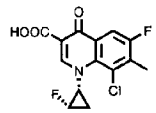
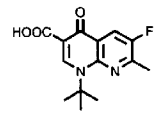
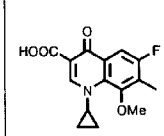
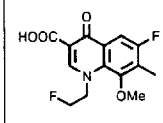
[0217] [表15]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 74 |  | (ESI) 758.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{51}F_3N_3O_8$<br>計算値、758.36282<br>実測値、758.36316 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.74 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10–2.45 (m, 27H), 3.27–3.58 (m, 6H), , 4.67–4.91 (m, 4H), 5.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.71–5.81 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 14.5 (s, 1H). |
| 75 |  | (ESI) 740.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{52}F_2N_3O_8$<br>計算値、740.37225<br>実測値、740.37208 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.95–2.99 (m, 30H), 3.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.73–5.03 (m, 4H), 5.33–5.63 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 15.3 (s, 1H). |
| 76 |  | (ESI) 752.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{52}F_2N_3O_8$<br>計算値、752.37225<br>実測値、752.37201 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.16–2.43 (m, 33H), 3.28–3.66 (m, 6H), 3.93–4.07 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.71–5.80 (m, 2H), 7.92 (dd, *J* = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 14.6 (s, 1H). |
| 77 |  | (ESI) 768.3 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{52}ClFN_3O_8$<br>計算値、768.34269<br>実測値、768.34321 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93–1.04 (m, 5H), 1.16–2.43 (m, 27H), 3.31–3.51 (m, 6H), 4.32–4.38 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.72–5.81 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 14.4 (s, 1H). |

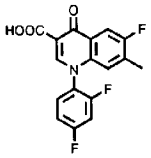
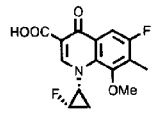
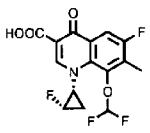
[0218] [表16]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 78 |  | (ESI) 735.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{52}FN_4O_8$<br>計算値、735.37692<br>実測値、735.37683 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.08–2.44 (m, 31H), 3.28–3.37 (m, 3H), 3.60–3.65 (m, 2H), 4.63–4.66 (m, 2H), 5.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.70–5.80 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 8.08 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 15.0 (s, 1H). |
| 79 |  | (ESI) 753.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{51}F_2N_4O_8$<br>計算値、753.36749<br>実測値、753.36720 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23–2.41 (m, 28H), 3.28–3.37 (m, 3H), 3.55–3.60 (m, 2H), 3.69–3.76 (m, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.84–5.03 (m, 1H), 5.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.70–5.80 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 80 |  | (ESI) 752.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{52}F_2N_3O_8$<br>計算値、752.37225<br>実測値、752.37165 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.09–2.47 (m, 29H), 3.00–3.12 (m, 2H), 3.35 (t, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 3.40–3.56 (m, 2H), 3.70–3.84 (m, 2H), 4.98–5.21 (m, 1H), 5.60 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.68–5.81 (m, 2H), 7.20–7.33 (m, 2H), 8.05 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 81 |  | (ESI) 770.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{51}F_3N_3O_8$<br>計算値、770.36282<br>実測値、770.36302 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.09–2.48 (m, 29H), 3.26–3.62 (m, 6H), 3.84–3.95 (m, 1H), 4.81–5.04 (m, 1H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.68–5.83 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.92 (dd, $J$ = 11.6, 1.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 14.5 (s, 1H). |

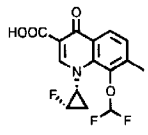
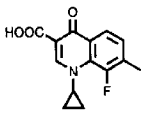
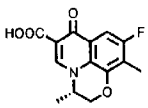
[0219] [表17]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 82 |  | (ESI) 786.3 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{51}ClF_2N_3O_8$<br>計算値、786.33327<br>実測値、786.33312 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.13–2.46 (m, 29H), 3.31–3.51 (m, 6H), 4.19–4.26 (m, 1H), 4.79–5.00 (m, 1H), 5.62 (d, 7.9 Hz, 1H), 5.71–5.82 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 8.06 (d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 8.80 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 14.3 (s, 1H). |
| 83 |  | (ESI) 751.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{56}FN_4O_8$<br>計算値、751.40822<br>実測値、751.40845 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13–2.42 (m, 33H), 3.27–3.37 (m, 3H), 3.59 (br, 1H), 4.52–4.55 (m, 2H), 5.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.72–5.80 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 15.0 (s, 1H). |
| 84 |  | (ESI) 764.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{55}FN_3O_9$<br>計算値、764.39223<br>実測値、764.39174 | (in $CDCl_3$): 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94-2.45 (m, 22H), 1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.75 (d, = 5.5 Hz, 3H), 3.24-3.48 (m, 4H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.96-4.08 (m,1H), 5.61 (d = 8.0 Hz, 1H), 5.70-5.80 (m, 2H), 7.32 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 14.8 (brs, 1H). |
| 85 |  | (ESI) 770.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{54}F_2N_3O_9$<br>計算値、770.38281<br>実測値、770.38229 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.10–2.45 (m, 27H), 3.22–3.59 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.65 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.76–4.81 (m, 2H), 4.86 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.70–5.80 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 14.7 (s, 1H). |

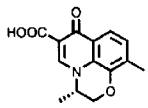
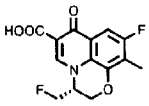
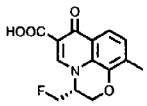
[0220] [表18]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 86 |  | (ESI) 806.3 ($MH^+$) | (ESI) $C_{44}H_{51}F_3N_3O_8$<br>計算値、806.36282<br>実測値、806.36285 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.72 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.09–2.45 (m, 27H), 2.75–2.90 (m, 2H), 3.34 (t, $J$ = 6.7 Hz, 2H), 3.44–3.63 (m, 2H), 5.57 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.68–5.80 (m, 2H), 6.24 (d, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 7.16–7.33 (m, 3H), 7.45–7.54 (m, 1H), 8.08 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 87 |  | (ESI) 782.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{54}F_2N_3O_9$<br>計算値、782.38281<br>実測値、782.38333 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.13–2.45 (m, 29H), 3.22–3.65 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.88–3.95 (m, 1H), 4.73–4.94 (m, 1H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.71–5.81 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.89 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 14.7 (s, 1H). |
| 88 |  | (ESI) 818.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{52}F_4N_3O_9$<br>計算値、818.36397<br>実測値、818.36316 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.73 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.10–2.42 (m, 28H), 3.19–3.36 (m, 6H), 4.00–4.06 (m, 1H), 4.77–5.00 (m, 1H), 5.59 (d, 7.9 Hz, 1H), 5.71–5.75 (m, 2H), 6.53 (dd, $J$ = 77.6, 72.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.03 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 14.3 (s, 1H). |

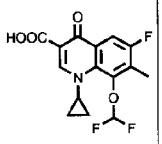
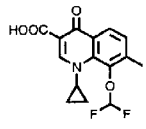
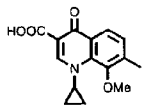
[0221] [表19]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 89 |  | (ESI) 764.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{55}FN_3O_9$<br>計算値、764.39223<br>実測値、764.39181 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13–2.42 (m, 29H), 2.89–3.02 (m, 2H), 3.35–3.42 (m, 2H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.88–3.98 (m, 2H), 4.74–4.93 (m, 1H), 5.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.72–5.80 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 90 |  | (ESI) 734.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{53}FN_3O_8$<br>計算値、734.38167<br>実測値、734.38206 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.08–2.48 (m, 31H), 3.01–3.11 (m, 2H), 3.32–3.48 (m, 2H), 3.64–3.73 (m, 2H), 3.98–4.08 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.82 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 91 |  | (ESI) 750.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{53}FN_3O_9$<br>計算値、750.37658<br>実測値、750.37643 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.10–2.45 (m, 30H), 3.23–3.56 (m, 6H), 4.31–4.37 (m, 1H), 4.41–4.50 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.70–5.81 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 15.0 (s, 1H). |

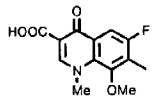
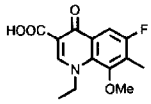
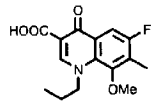
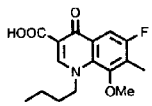
[0222] [表20]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 92 |  | (ESI) 732.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{54}N_3O_9$<br>計算値、732.38600<br>実測値、732.38601 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.10–2.45 (m, 30H), 2.95–3.13 (m, 2H), 3.32–3.46 (m, 2H), 3.67–3.86 (m, 2H), 4.34–4.53 (m, 3H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.81 (m, 2H), 7.30 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.06 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 15.1 (s, 1H). |
| 93 |  | (ESI) 768.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{52}F_2N_3O_9$<br>計算値、768.36716<br>実測値、768.36744 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.09–2.46 (m, 29H), 3.20–3.56 (m, 6H), 4.31–4.91 (m, 5H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.81 (m, 2H), 7.77 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 94 |  | (ESI) 750.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{53}FN_3O_9$<br>計算値、750.37658<br>実測値、750.37741 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.74 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.10–2.44 (m, 31H), 2.96–3.17 (m, 2H), 3.35 (d, $J$ = 6.1 Hz, 1H), 3.38–3.49 (m, 1H), 3.69 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 4.59–4.91 (m, 1H), 5.60 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.68–5.80 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |

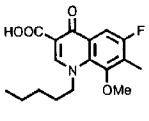
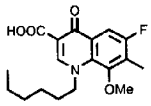
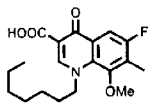
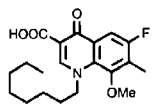
[0223] [表21]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 95 |  | (ESI) 800.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{53}F_3N_3O_9$<br>計算値、800.37339<br>実測値、800.37338 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 7.3 Hz, 5H), 1.10–2.46 (m,29H), 3.29–3.59 (m, 6H), 4.10–4.18 (m,1H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.81 (m, 2H), 6.49 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.04 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H). |
| 96 |  | (ESI) 782.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{54}F_2N_3O_9$<br>計算値、782.38281<br>実測値、782.38294 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.96–1.02 (m, 5H), 1.10–2.45 (m, 29H), 2.97–3.09 (m, 2H), 3.31–3.48 (m, 2H), 3.65–3.74 (m, 2H), 4.18–4.25 (m, 1H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.82 (m, 2H), 6.52 (t, $J$ = 75.8 Hz, 1H), 7.23 (d, $J$ = 9.2Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.33 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 14.7 (s, 1H). |
| 97 |  | (ESI) 746.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{56}N_3O_9$<br>計算値、746.40165<br>実測値、746.40084 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.95–1.05 (m, 5H), 1.11–2.45 (m, 28H), 2.91–3.03 (m, 2H), 3.30–3.52 (m, 2H), 3.78-3.87 (br, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.04–4.12 (m, 1H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.70–5.83 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.17 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 15.0 (s, 1H). |

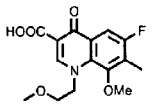
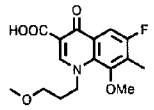
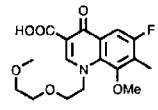
[0224] [表22]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 98 |  | (ESI) 738.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{40}H_{53}FN_3O_9$<br>計算値、738.37658<br>実測値、738.37637 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.09–2.45 (m, 26H), 3.25–3.61 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.80 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.94 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 99 |  | (ESI) 752.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{55}FN_3O_9$<br>計算値、752.39223<br>実測値、752.39136 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.11–2.47 (m, 30H), 3.26–3.60 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.58 (q, $J$ = 6.7 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.70–5.82 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 100 |  | (ESI) 766.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{57}FN_3O_9$<br>計算値、766.40788<br>実測値、766.40780 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.12–2.46 (m, 29H), 3.25–3.60 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.46 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.70–5.81 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 101 |  | (ESI) 780.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{43}H_{59}FN_3O_9$<br>計算値、780.42353<br>実測値、780.42283 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.10–2.47 (m, 39H), 3.25–3.62 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.50 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.82 (m, 2H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |

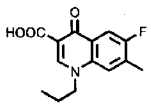
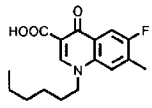
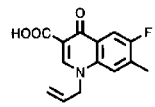
[0225] [表23]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 102 |  | (ESI) 794.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{44}H_{61}FN_3O_9$<br>計算値、794.43918<br>実測値、794.43906 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.10–2.46 (m, 31H), 3.23–3.63 (m, 8H), 3.83 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 103 |  | (ESI) 808.5 ($MH^+$) | (ESI) $C_{45}H_{63}FN_3O_9$<br>計算値、808.45483<br>実測値、808.45467 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.10–2.46 (m, 35H), 3.25–3.60 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.81 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 104 |  | (ESI) 822.5 ($MH^+$) | (ESI) $C_{46}H_{65}FN_3O_9$<br>計算値、822.47048<br>実測値、822.47090 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.13–2.43 (m, 37H), 3.23–3.78 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 5.69–5.82 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |
| 105 |  | (ESI) 836.5 ($MH^+$) | (ESI) $C_{47}H_{67}FN_3O_9$<br>計算値、836.48613<br>実測値、836.48643 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7Hz, 3H), 1.10–2.47 (m, 39H), 3.23–3.61 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.48 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.81 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 14.9 (s, 1H). |

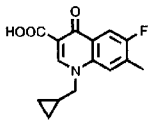
[0226] [表24]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 106 |  | (ESI) 782.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{57}FN_3O_{10}$<br>計算値、782.40280<br>実測値、782.40308 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.13–2.50 (m, 27H), 3.24 (s, 3H), 3.28–3.55 (m, 4H), 3.63 (t, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.71 (t, $J$ = 4.9 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 5.72–5.80 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.97 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 107 |  | (ESI) 796.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{43}H_{59}FN_3O_{10}$<br>計算値、796.41845<br>実測値、796.41833 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.13–2.43 (m, 29H), 3.20 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.27–3.43 (m, 7H), 3.53 (br, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.64 (t, $J$ = 6.7 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.72–5.80 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 12.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |
| 108 |  | (ESI) 826.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{44}H_{61}FN_3O_{11}$<br>計算値、826.42901<br>実測値、826.42872 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.13-2.43 (m, 27H), 3.25–3.52 (m, 13H), 3.77 (t, $J$ = 4.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.73 (t, $J$ = 4.9 Hz, 2H), 5.61 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.72--5.82 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 14.8 (s, 1H). |

[0227] [表25]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 109 |  | (ESI) 736.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{55}FN_3O_8$<br>計算値、736.39732<br>実測値、736.39676 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 1.15–2.41 (m, 30H), 3.13 (br, 2H), 3.35 (d, $J$ = 6.1 Hz, 1H), 3.49 (br, 1H), 3.75–3.81 (m, 2H), 4.23 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.60 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 5.68–5.79 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.12 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 14.9 (m, 1H). |
| 110 |  | (ESI) 778.4($MH^+$) | (ESI) $C_{44}H_{61}FN_3O_8$<br>計算値、778.44427<br>実測値、778.44419 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, $J$ = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (t, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.13–2.42 (m, 35H), 3.03 (br, 2H), 3.35 (t, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 3.46 (br, 1H), 3.71–3.78 (m, 2H), 4.23 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 5.60 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 5.68–5.79 (m, 2H), 6.83 (d, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.07 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 15.1 (m, 1H). |
| 111 |  | (ESI) 734.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{41}H_{53}FN_3O_8$<br>計算値、734.38167<br>実測値、734.38126 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.13–2.41 (m, 27H), 2.98–3.03 (m, 2H), 3.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (br, 1H), 3.69–3.76 (m, 2H), 4.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.69–5.79 (m, 2H), 5.98-6.07 (m, 1H), 6.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.06 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 15.1 (s, 1H). |

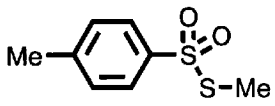
[0228] [表26]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 112 |  | (ESI) 748.4 ($MH^+$) | (ESI) $C_{42}H_{55}FN_3O_8$<br>計算値、748.39732<br>実測値、748.39761 | (in $CDCl_3$): $\delta$ 0.52 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81–0.86 (m, 2H), 0.98 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.13–2.42 (m, 28H), 3.02–3.07 (m, 2H), 3.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.45 (br, 1H), 3.72–3.79 (m, 2H), 4.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.71–5.79 (m, 2H), 6.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 15.1 (s, 1H). |

[0229] (参考例3)

S－メチル p－トルエンチオスルホネート

[0230] [化38]



[0231] 文献記載の方法(Synthesis 2002, 343.)に従って、ジメチルジスルフィド400 mg(4.25 mmoL)の塩化メチレン溶液(12 mL)中に、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム2.42 g(13.6 mmoL)、およびヨウ素2.16 g(8.50 mmoL)を加え、室温下1時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレン(12 mL)で希釈し、1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液をヨウ素の色が消失するまで加えた。有機層を水(10 mL)洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、1.97 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率100%)。

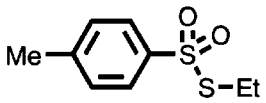
MS (FAB) (m/z): 203 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_8H_{11}O_2S_2$ ($MH^+$): 203.0200. Found, 203.0177.

[0232] (参考例4)

S－エチル p－トルエンチオスルホネート

[0233] [化39]



[0234] 参考例3の方法に従い、ジエチルジスルフィド0．60 mL(4．87 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム2．78 g(15．6 mmoL)、ヨウ素2．47 g(9．74 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝8:1)にて精製し、2．11 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率100%)。

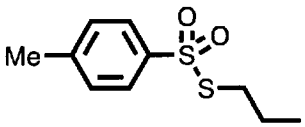
MS (EI) (m/z): 216 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_9H_{12}O_2S_2$ ($M^+$): 216.0279. Found, 216.0238.

[0235] (参考例5)

S－プロピル p－トルエンチオスルホネート

[0236] [化40]



[0237] 参考例3の方法に従って、ジプロピルジスルフィド3．00 g(20．0 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム11．4 g(64．0 mmoL)、およびヨウ素10．2 g(40．0 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、9．20 gの黄色油状物である表題化合物を得た(収率100%)。

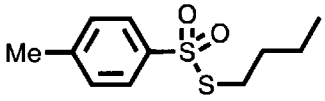
MS (EI) (m/z): 230 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_{10}H_{14}O_2S_2$ ($M^+$): 230.0435. Found, 230.0449.

[0238] (参考例6)

S－ブチル p－トルエンチオスルホネート

[0239] [化41]



[0240] 参考例3の方法に従って、ジブチルジスルフィド3．00 g(16．8 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム9．59 g(53．8 mmoL)、およびヨウ素8．53 g(33．6 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、8．21 gの黄色油状物である表題化合物を得た(収率100%)。

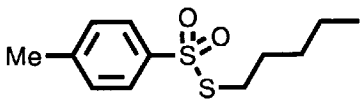
MS (EI) (m/z): 244 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_{11}H_{16}O_2S_2$ ($M^+$): 244.0592. Found, 244.0595.

[0241] (参考例7)

S－ペンタン p－トルエンチオスルホネート

[0242] [化42]



[0243] 参考例3の方法に従って、ジペンチルジスルフィド3．00 g(14．5 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム8．27 g(46．4 mmoL)、およびヨウ素7．36 g(29．0 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、7．36 gの淡黄色油状物である表題化合物を得た(収率98%)。

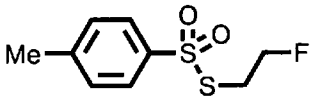
MS (EI) (m/z): 258 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_{12}H_{18}O_2S_2$ ($M^+$): 258.0748. Found, 258.0755.

[0244] (参考例8)

S－(2－フルオロ)エタン p－トルエンチオスルホネート

[0245] [化43]



[0246] 2，2－ジチオエタノール3．00 g(19．4 mmoL)のトルエン溶液に、氷冷アルゴン雰囲気下1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン17．3 mL(116 mmoL)、次いでパーフルオロオクタンスルホニルフルオリド16．0

mL(58．2 mmoL)を滴下し、自然昇温させながら40時間攪拌した。反応混合物に希クエン酸水溶液を加えて酢酸エチル抽出(50 mLx3)した。合した有機層を飽和食塩水洗浄(50 mL)後、ろ過し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を参考例6の方法に従ってp－トルエンスルフィン酸ナトリウム11．1 g(62．1 mmoL)、およびヨウ素9．85 g(38．8 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、877 mgの黄色油状物である表題化合物を得た(収率10%)。

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.47 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.1Hz, 1H), 3.31 (t, J =6.1 Hz, 1H), 4.51 (t, J= 6.4 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.4 Hz,1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

IR (neat): 1330, 1140 ($cm^{-1}$).

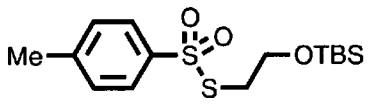
MS (EI) (m/z): 234 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_9H_{11}FO_2S_2$ ($M^+$): 234.0185. Found, 234.0186.

[0247] (参考例9)

S－(2－t－ブチルジメチルシリルオキシ)エタン p－トルエンチオスルホネート

[0248] [化44]




[0249] 2，2－ジチオエタノール3．00 g(19．4 mmoL)の塩化メチレン溶液に、氷冷アルゴン雰囲気下t－ブチルジメチルシリルクロリド7．02 g(46．6 mmoL)、および2，6－ルチジン13．5 mL(116 mmoL)を加えた。自然昇温させながら40時間攪拌後、t－ブチルジメチルシリルクロリド4．68 g(31．0 mmoL)、および2，6－ルチジン9．04 mL(77．6 mmoL)を加えて6時間攪拌した。反応混合物に3－(ジメチルアミノ)プロピルアミン4．88 mL(38．8 mmoL)を加え、0．5時間攪拌し、希クエン酸水溶液を加えて濃縮した。残渣を酢酸エチル抽出し(100 mLx3)、合した有機層を飽和食塩水洗浄(100 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣を参考例6の方法に従ってp－トルエンスルフィン酸ナトリ

ウム11．1 g(62．1 mmoL)、およびヨウ素9．85 g(38．8 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、12．9 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率96%)。

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (s, 6H), 0.85 (s, 9H),2.45 (s, 3H), 3.12 (t, J =6.1 Hz, 2H), 3.77 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J =7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.9Hz, 2H).

IR (neat): 1330, 1140 ($cm^{-1}$).

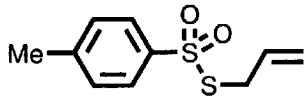
MS (CI) (m/z): 347 ($MH^+$).

HRMS (CI) (m/z): Calcd. for $C_{15}H_{27}O_3S_2Si(MH^+)$: 347.1171. Found, 347.1148.

[0250] (参考例10)

S－(2－プロペン) p－トルエンチオスルホネート

[0251] [化45]




[0252] 参考例3の方法に従って、アリルジスルフィド3．00 g(20．5 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム11．7 g(65．6 mmoL)、およびヨウ素10．4 g(41．0 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、7．03 gの黒色油状物である表題化合物を得た(収率75%)。

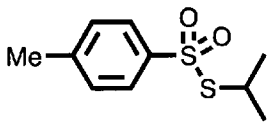
MS (CI) (m/z): 229 ($MH^+$).

HRMS (CI) (m/z): Calcd. for $C_{10}H_{13}O_2S_2(MH^+)$: 229.0357. Found, 229.0359.

[0253] (参考例11)

S－(1－メチル)エタン p－トルエンチオスルホネート

[0254] [化46]



[0255] 参考例3の方法に従って、ジイソプロピルジスルフィド3．00 g(20．0 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム11.4g(64．0 mmoL)、およびヨウ素10．2 g(40．0 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1、次いで10:1)にて精製し、4．29 gの黄色油状物である表題化合物を得た(収率47%)。

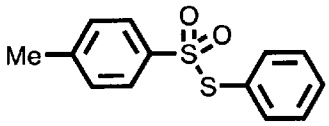
MS (EI) (m/z): 230 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_{10}H_{14}O_2S_2$ ($M^+$): 230.0435. Found, 230.0458.

[0256] (参考例12)

S－ベンゼン p－トルエンチオスルホネート

[0257] [化47]



[0258] 参考例3の方法に従って、ジフェニルジスルフィド3．00 g(13．7 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム7．80 g(43．8 mmoL)、およびヨウ素6．95 g(27．4 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、6．20 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率86%)。

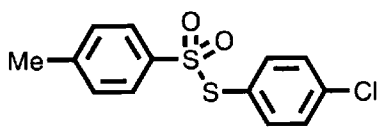
MS (EI) (m/z): 264 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_{13}H_{12}O_2S_2$ ($M^+$): 264.0279. Found, 264.0245.

[0259] (参考例13)

S－(4－クロロ)ベンゼン p－トルエンチオスルホネート

[0260] [化48]



[0261] 参考例3の方法に従って、4－クロロフェニルジスルフィド4．00 g(13．9 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム7．93 g(44．5 mmoL)、およびヨウ素7．06

g(27．8 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝30:1、次いで10:1)にて精製し、3．86 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率45%)。

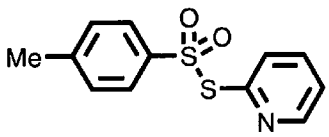
MS (EI) (m/z): 298 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_{13}H_{11}ClO_2S_2$ ($M^+$): 297.9889. Found, 297.9909.

[0262] (参考例14)

S－(2－ピリジン) p－トルエンチオスルホネート

[0263] [化49]




[0264] 参考例3の方法に従って、2，2－ジピリジルジスルフィド4．00 g(18．2 mmoL)、p－トルエンスルフィン酸ナトリウム10．4 g(58．2 mmoL)、およびヨウ素9．24 g(36．4 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1、次いで4:1)にて精製し、2．12 gの黄色油状物である表題化合物を得た(収率44%)。

MS (CI) (m/z): 266 ($MH^+$).

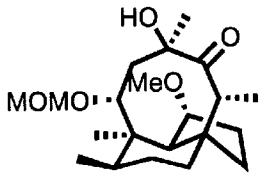
HRMS (CI) (m/z): Calcd. for $C_{12}H_{12}NO_2S_2$ ($MH^+$): 266.0309. Found, 266.0279.

[0265] (参考例15)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－ヒドロキシ－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0266] [化50]




[0267] 特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3

－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン1．00 g(2．84 mmoL)の無水テトラヒドロフラン溶液(60 mL)に、－70℃アルゴン雰囲気下カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)6．81 mL(3．40 mmoL)を加え、0．5時間攪拌した。同条件下(1R)－(－)－(10－カンファースルホニル)オキサジリジン0．78 g(3．40

mmoL)を加え、－50℃まで昇温させながら2．5時間攪拌した。反応混合液に希クエン酸水溶液を加えて減圧留去して、得られた残渣を酢酸エチル抽出した(30 mL x3)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(30 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、777 mgの無色結晶である表題化合物を得た(収率74％)。

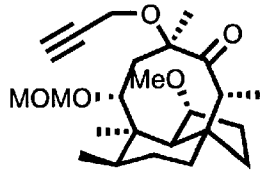
MS (FAB) (m/z): 307 ($MH^+$-$HOCH_2CH_3$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{19}H_{31}O_3$ ($MH^+$-$HOCH_2CH_3$):307.2273. Found, 307.2270.

[0268] 第二工程

(3R)―3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－(2－プロピニルオキシ)－4－エピムチリン

[0269] [化51]




[0270] 第一工程の化合物500 mg(1．36 mmoL)のN，N－ジメチルホルムアミド溶液(10 mL)に、室温下水素化ナトリウム(60％油状物)109 mg(2．71 mmoL)を加えて室温下0．5時間攪拌した。同条件アルゴン雰囲気下プロパルギルブロミド204 μL(2．71 mmoL)を加えて2時間攪拌した。反応混合物に希クエン酸水溶液を加えて酢酸エチル抽出(10 mLx3)し、合した有機層を飽和食塩水洗浄(10 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、527 mgの黄色油状物である表題化合物を得た(収率96%)。

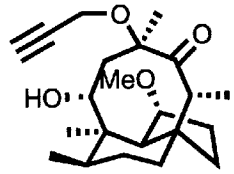
MS (FAB) (m/z): 345 ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{33}O_3$ ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$):345.2430. Found, 345.2387.

[0271] 第三工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－(2－プロピニルオキシ)－4－エピムチリン

[0272] [化52]




[0273] 第二工程の化合物527 mg(1.30 mmoL)のメタノール溶液(10 mL)に、p－トルエンスルホン酸247 mg(1.30 mmoL)を加え、室温下48時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチル抽出した(10 mLx3)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(10 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、331 mgの黄色粉末状の表題化合物を得た(収率70%)。

MS (CI) (m/z): 363 ($MH^+$).

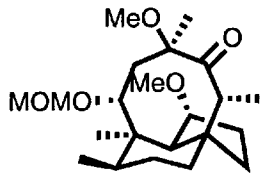
HRMS (CI) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{35}O_4$ ($MH^+$):363.2535. Found, 363.2511.

[0274] (参考例16)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3, 12－ジメトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0275] [化53]




[0276] 参考例15の第二工程の方法に従って、参考例15の第一工程の化合物518 mg(1.41 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)112 mg(2.81 mmoL)、およびヨウ化メチル175μL(2.81 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、537 mgの無色油状物である表題化合物を得た(収率100%)。

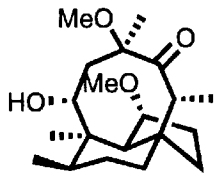
MS (FAB) (m/z): 321 ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{20}H_{33}O_3$ ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$):321.2430. Found, 321.2394.

[0277] 第二工程

(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3,12-ジメトキシ-11-オキソ-4-エピムチリン

[0278] [化54]




[0279] 参考例15の第三工程の方法に従って、第一工程の化合物239 mg(0.62 mmoL)、およびp-トルエンスルホン酸119 mg(0.62 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、174 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率82%)。

MS (FAB) (m/z): 339 ($MH^+$).

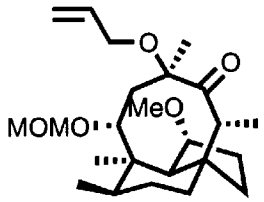
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{20}H_{35}O_4$ ($MH^+$):339.2535. Found, 339.2508.

[0280] (参考例16)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－(2－プロペニル)オキシ－4－エピムチリン

[0281] [化55]




[0282] 参考例15の第二工程の方法に従って、参考例15の第一工程の化合物500 mg(1．36 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)109 mg(2．71mmoL)、およびアリルブロミド235 μL(2．71 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、554 mgの黄色油状の表題化合物を得た(収率100%)。

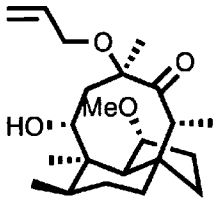
MS (FAB) (m/z): 347 ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{35}O_3$ ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$):347.2586. Found, 347.2623.

[0283] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－(2－プロペニル)オキシ－4－エピムチリン

[0284] [化56]




[0285] 参考例15の第三工程の方法に従って、第一工程の化合物554 mg(1．36 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸258 mg(1．36 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、338 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率68%)。

MS (FAB) (m/z): 365 ($MH^+$).

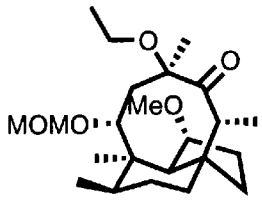
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{37}O_4$ ($MH^+$):365.2692. Found, 365.2670.

[0286] (参考例17)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－1－デオキシ－12－デスエテニル－12－エトキシ－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0287] [化57]




[0288] 参考例15の第二工程の方法に従って、参考例15の第一工程の化合物500 mg(1.36 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)109 mg(2.71 mmoL)、およびヨードエタン217 μL(2.71 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、537 mgの無色油状の表題化合物を得た(収率100%)。

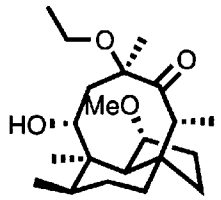
MS (FAB) (m/z): 335 ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{35}O_3$ ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$):335.2586. Found, 335.2552.

[0289] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－エトキシ－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0290] [化58]




[0291] 参考例15の第三工程の方法に従って、第一工程の化合物537 mg(1.36 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸258 mg(1.36 mmoL)を用いて反応を行い

、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、118 mgの無色油状物である表題化合物を得た(収率25%)。

MS (FAB) (m/z): 353 ($MH^+$).

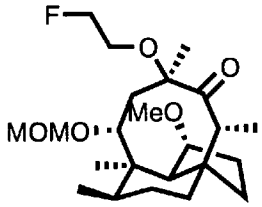
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{37}O_4$ ($MH^+$):353.2692. Found, 353.2667.

[0292] (参考例18)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－(2－フルオロエトキシ)－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0293] [化59]




[0294] 参考例15の第二工程の方法に従って、参考例15の第一工程の化合物500mg(1.36 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)109 mg(2.71 mmoL)、および1－ブロモ－2－フルオロエタン345 mg(2.71 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝8:1、次いでヘキサン:酢酸エチル＝1:1)にて精製し、86.4 mgの無色油状の表題化合物を得た(収率15%)。

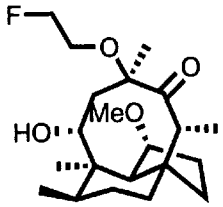
MS (FAB) (m/z): 353 ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{34}FO_3$ ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$):353.2492. Found, 353.2494.

[0295] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－(2－フルオロエトキシ)－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0296] [化60]



[0297] 参考例15の第三工程の方法に従って、第一工程の化合物86．4 mg(0．21 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸39．6 mg(0．21 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、52．8 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率68%)。

MS (FAB) (m/z): 353 ($MH^+-H_2O$).

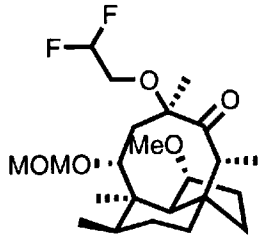
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{34}FO_3$ ($MH^+-H_2O$):353.2492. Found, 353.2517.

[0298] (参考例19)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－(2，2－ジフルオロエトキシ)－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0299] [化61]



[0300] 参考例15の第二工程の方法に従って、参考例15の第一工程の化合物500 mg(1．36 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)163 mg(4．07 mmoL)、およびジフルオロエタノールとp－トルエンスルホニルクロリドから調製したジフルオロエタノールp－トルエンスルホネート481 mg(2．04 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、557 mgの無色油状の表題化合物を得た(収率95%)。

MS (FAB) (m/z): 371 ($MH^+-HOCH_2OCH_3$).

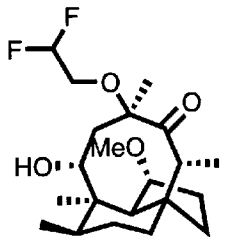
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{33}F_2O_3$ ($MH^+-HOCH_2OCH_3$): 371.2398. Found, 3

71.2364.

[0301] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－(2, 2－ジフルオロエトキシ)－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0302] [化62]




[0303] 参考例15の第三工程の方法に従って、第一工程の化合物557 mg(1. 29 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸245 mg(1. 29 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、246 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率49%)。

MS (FAB) (m/z): 389 ($MH^+$).

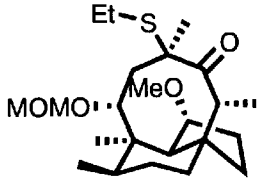
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{35}F_2O_4$ ($MH^+$): 389.2503. Found, 389.2466.

[0304] (参考例20)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－エチルチオ－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0305] [化63]




[0306] 実施例2の第二工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン1. 00 g(2. 84 mmoL)、参考例4の化合物738

mg(3．41 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)6．82 mL(3．41 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝6:1)にて精製して772 mgの無色油状物である表題化合物を得た(収率60%)。

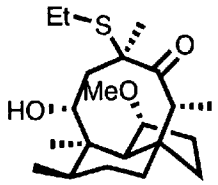
MS (FAB) (m/z): 413 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{23}H_{41}O_4S$ ($MH^+$):413.2726. Found, 413.2753.

[0307] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－エチルチオ－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0308] [化64]




[0309] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物691 mg(1．67 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸318 mg(1．67 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝6:1)にて精製し、510 mgの黄色油状物である表題化合物を得た(収率83%)。

MS (FAB) (m/z): 369 ($MH^+$).

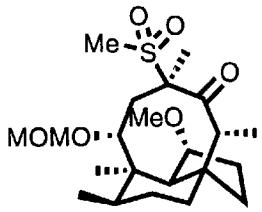
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{37}O_3S$ ($MH^+$):369.2463. Found, 369.2438.

[0310] (参考例21)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－12－メチルスルホニル－11－オキソ－4－エピムチリン

[0311] [化65]




[0312] 実施例2の第一工程の化合物500 mg(1.25 mmoL)の塩化メチレン溶液(15 mL)に、氷冷下m-クロロ過安息香酸996 mg(3.75 mmoL)を加え、室温まで昇温させながら0.5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を塩化メチレン洗浄した。合した有機層を減圧留去し、残渣に酢酸エチル(15 mL)を加えて10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(15 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 mL x3)で洗浄した。有機層を飽和食塩水洗浄(15 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、478 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率89%)。

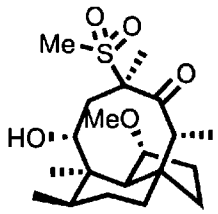
MS (FAB) (m/z): 431 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{39}O_6S$ ($MH^+$):431.2467. Found, 431.2450.

[0313] 第二工程

(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-12-メチルスルホニル-11-オキソ-4-エピムチリン

[0314] [化66]




[0315] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物400 mg(0.93 mmoL)、およびp-トルエンスルホン酸177 mg(0.93 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、349 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率97%)。

MS (FAB) (m/z): 369 ($MH^+-H_2O$).

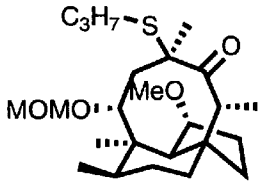
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{20}H_{33}O_4S$ ($MH^+-H_2O$):369.2160. Found, 369.2136.

[0316] (参考例22)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－プロピルチオ－4－エピムチリン

[0317] [化67]




[0318] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン3.00 g(8.51 mmoL)、参考例5の化合物2.35 g(10.2 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5 mol／Lトルエン溶液)20.4 mL(10.2 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、3.59 gの黄色油状の表題化合物を得た(収率99%)。

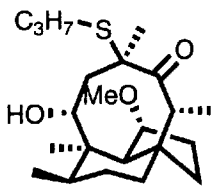
MS (CI) (m/z): 427 ($MH^+$).

HRMS (CI) (m/z): Calcd. for $C_{24}H_{43}O_4S$ ($MH^+$):427.2882. Found, 427.2903.

[0319] 第二工程

(3R)－3－デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-11-オキソ-12-プロピルチオ-4-エピムチリン

[0320] [化68]



[0321] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物3．00 g(7．03 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸1．34 g(7．03 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、2．38 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率88%)。

MS (FAB) (m/z): 383 ($MH^+$).

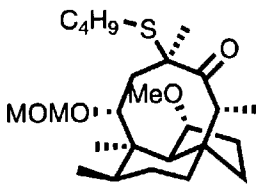
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{39}O_3S$ ($MH^+$):383.2620. Found, 383.2655.

[0322] (参考例23)

第一工程

(3R)－3－ブチルチオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0323] [化69]




[0324] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン3．00 g(8．51 mmoL)、参考例6の化合物2．49 g(10．2 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)20．4 mL(10．2 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝50:1)にて精製し、3．14 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率84%)。

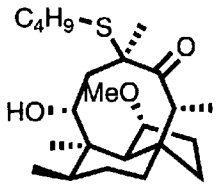
MS (FAB) (m/z): 441 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{25}H_{45}O_4S$ ($MH^+$):441.3039. Found, 441.3022.

[0325] 第二工程

(3R)－12－ブチルチオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0326] [化70]




[0327] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物3．00 g(6．81 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸1．30 g(6．81 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、2．71 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率100%)。

MS (FAB) (m/z): 397 ($MH^+$).

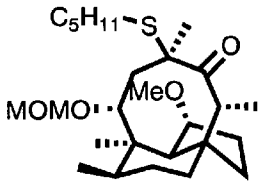
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{23}H_{41}O_3S$ ($MH^+$):397.2776. Found, 397.2791.

[0328] (参考例24)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－ペンチルチオ－4－エピムチリン

[0329] [化71]




[0330] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン3．00 g(8．51 mmoL)、参考例7の化合物2．64 g(10．2 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)20．4 mL(10．2 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝50:1)にて精製し、3．14 gの無色油状の表題化合物を得た(収率81%)。

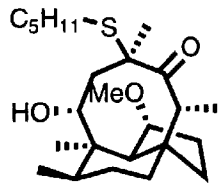
MS (FAB) (m/z): 455 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{26}H_{47}O_4S$ ($MH^+$):455.3195. Found, 455.3224.

[0331] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－ペンチルチオ－4－エピムチリン

[0332] [化72]




[0333] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物3．00 g(6．60 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸1．26 g(6．60 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、2．61 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率96%)。

MS (FAB) (m/z): 411 ($MH^+$).

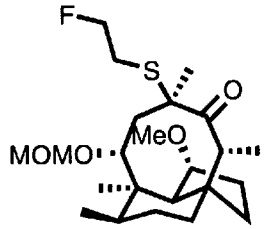
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{24}H_{43}O_3S$ ($MH^+$):411.2933 Found, 411.2927.

[0334] (参考例25)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－(2－フルオロエチル)チオ－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0335] [化73]




[0336] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン1．00 g(2．84 mmoL)、参考例8の化合物800 mg(3．41 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)6．82 mL(3．41 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製して1．14 gの黄色油状物である表題化合物を得た(収率93%)。

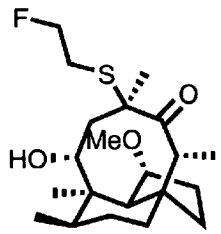
MS(FAB) (m/z): 431 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{23}H_{40}FO_4S$ ($MH^+$):431.2631. Found, 431.2666.

[0337] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－2－デスエテニル－12－(2－フルオロエチル)チオ－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0338] [化74]




[0339] 実施例2の第三工程の方法に従って、第一工程の化合物1．00 g(2．32 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸662 mg(3．48mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、652 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率73%)。

MS (FAB) (m/z): 387 ($MH^+$).

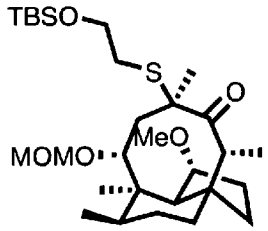
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{36}FO_3S$ ($MH^+$):387.2369. Found, 387.2367.

[0340] (参考例26)

第一工程

(3R)－12－(2－t－ブチルジメチルシリルオキシエチル)チオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0341] [化75]




[0342] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン1．00g(2．84 mmoL)、参考例9の化合物1．18 g(3．41 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5mol／Lトルエン溶液)6．82 mL(3．41 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、1．33 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率79%)。

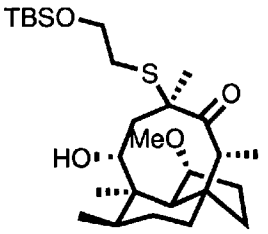
MS (FAB) (m/z): 481.5 ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{27}H_{49}O_3SSi$ ($MH^+$-$HOCH_2OCH_3$):481.3172. Found, 481.3191.

[0343] 第二工程

(3R)－12－(2－t－ブチルジメチルシリルオキシエチル)チオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0344] [化76]




[0345] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物1．10 g(2．03 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸580 mg(3．05 mmoL)を用いて反応を行った。得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、氷冷アルゴン雰囲気下t－ブチルジメチルシリルクロリド247 mg(1．82 mmoL)、および2，6－ルチジン0．21 mL(1．82 mmoL)を加え、自然昇温させながら144時間攪拌した。反応混合物に希クエン酸水

溶液を加え減圧留去して、酢酸エチル抽出した(15 mLx3)。合した有機層を飽和食塩水洗浄(15 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、次いで1:1)にて精製し、680 mgの無色油状物である表題化合物を得た(収率67%)。

MS (FAB) (m/z): 499 ($MH^+$).

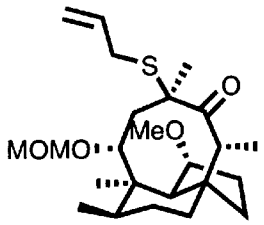
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{27}H_{51}O_4SSi$ ($MH^+$):499.3277. Found, 499.3267.

[0346] (参考例27)

第一工程

(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-14-メトキシメトキシ-11-オキソ-12-(2-プロペニル)チオ-4-エピムチリン

[0347] [化77]




[0348] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-14-メトキシメトキシ-11-オキソ-4-エピムチリン3.00 g(8.51 mmoL)、参考例10の化合物3.88 g(17.0 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5 mol/Lトルエン溶液)20.4 mL(10.2 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1、次いで4:1)にて精製し、376 mgの黄色油状物である表題化合物を得た(収率10%)。

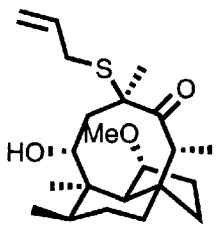
MS (FAB) (m/z): 425.5 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{24}H_{41}O_4S$ ($MH^+$):425.2726. Found, 425.2749.

[0349] 第二工程

(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-11-オキソ-12-(2-プロペニル)チオ-4-エピムチリン

[0350] [化78]



[0351] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物350 mg(0.82 mmoL)、およびp-トルエンスルホン酸234 mg(1.23 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製し、175 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率56%)。

MS (FAB) (m/z): 381 ($MH^+$).

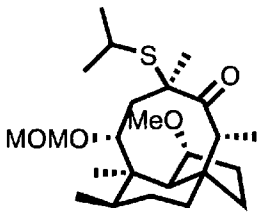
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{37}O_3S$ ($MH^+$):381.2463. Found, 381.2470.

[0352] (参考例28)

第一工程

(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-14-メトキシメトキシ-12-(1-メチルエチル)チオ-11-オキソ-4-エピムチリン

[0353] [化79]



[0354] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-14-メトキシメトキシ-11-オキソ-4-エピムチリン3.00 g(8.51 mmoL)、参考例11の化合物2.35 g(10.2 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5 mol/Lトルエン溶液)20.4 mL(10.2 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、2.43 gの黄色油状物である表題化合物を得た(収率67%)。

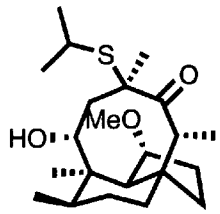
MS (FAB) (m/z): 427.5 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{24}H_{43}O_4S$ ($MH^+$):427.2882. Found, 427.2932.

[0355] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－12－(1－メチルエチル)チオ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0356] [化80]




[0357] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物2.00 g(4.69 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸1.34 g(7.04 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、1.43 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率80%)。

MS (FAB) (m/z): 383 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{39}O_3S$

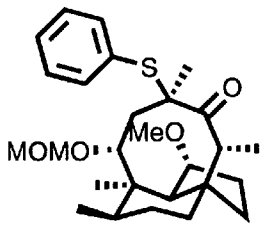
($MH^+$):383.2620. Found, 383.2609.

[0358] (参考例29)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－フェニルチオ－4－エピムチリン

[0359] [化81]




[0360] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－1

1－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン3．00 g(8．51 mmoL)、参考例12の化合物2．70 g(10．2 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)20．4 mL(10．2 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、3．39 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率86％)。

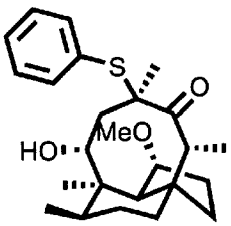
MS (FAB) (m/z): 429.5 ($MH^+$-$CH_3O$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{26}H_{37}O_3S$ ($MH^+$-$CH_3O$):429.2463. Found, 429.2442.

[0361] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－フェニルチオ－4－エピムチリン

[0362] [化82]




[0363] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物3．00 g(6．51 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸1．86 g(9．77 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、2．23 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率82％)。

MS (FAB) (m/z): 417.6 ($MH^+$).

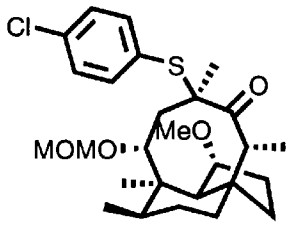
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{25}H_{37}O_3S$ ($MH^+$):417.2463. Found, 417.2433.

[0364] (参考例30)

第一工程

(3R)－12－(4－クロロフェニル)チオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0365] [化83]




[0366] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン2．00 g(5．67 mmoL)、参考例13の化合物2．03 g(6．80 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)13．6 mL(6．80 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝30:1、次いで20:1)にて精製し、1．57 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率56％)。

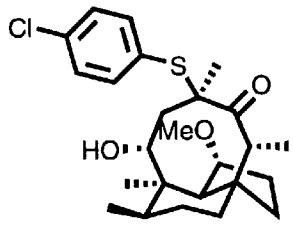
MS (FAB) (m/z): 495 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{27}H_{40}ClO_4S$ ($MH^+$):495.2336. Found, 495.2334.

[0367] 第二工程

(3R)－12－(4－クロロフェニル)チオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0368] [化84]




[0369] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物1．40 g(2．83 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸808 mg(4．25 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、1．02 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率80％)。

MS (FAB) (m/z): 433 ($MH^+-H_2O$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{25}H_{34}ClO_2S$ ($MH^+-H_2O$):433.1968. Found, 433.1995

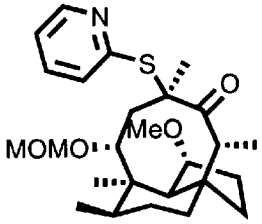
.

[0370] （参考例31）

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－(2－ピリジル)チオ－4－エピムチリン

[0371] [化85]




[0372] 実施例2の第一工程の方法に従って、特許文献19記載の(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン2．00 g(5．67 mmoL)、参考例14の化合物1．80 g(6．80 mmoL)、およびカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0．5 mol／Lトルエン溶液)13．6 mL(6．80 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、2．10 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率80％)。

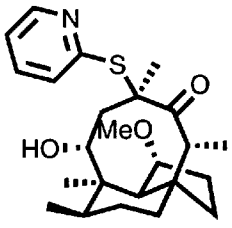
MS (FAB) (m/z): 462 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{26}H_{40}NO_4S$ ($MH^+$):462.2678. Found, 462.2673.

[0373] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－(2－ピリジル)チオ－4－エピムチリン

[0374] [化86]



[0375] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物2．00 g(4．33 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸1．24 g(6．50 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝6:1)にて精製し、1．17 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率65%)。

MS (FAB) (m/z): 418 ($MH^+$).

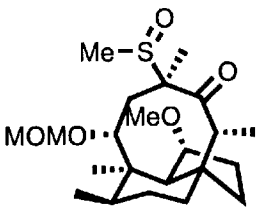
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{24}H_{36}NO_3S$ ($MH^+$):418.2416. Found, 418.2439.

(参考例32)

[0376] 第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－12－メチルスルフィニル－11－オキソ－4－エピムチリン

[0377] [化87]




[0378] 実施例2の第一工程の化合物500 mg(1．25 mmoL)の塩化メチレン溶液(15 mL)に、－70℃下m－クロロ過安息香酸366 mg(1．38 mmoL)を加え、0．67時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を塩化メチレン洗浄した。合した有機層を減圧留去し、残渣に酢酸エチル(15 mL)を加えて10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(15mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 mLx3)で洗浄した。有機層を飽和食塩水洗浄(15 mL)し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、314 mgの無色粉末状の表題化合物を得た(収率61%)。

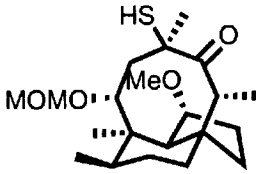
MS (FAB) (m/z): 415 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{39}O_5S$ ($MH^+$):415.2518. Found, 415.2534.

[0379] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－12－メルカプト－11－オキソ－4－エピムチリン

[0380] [化88]




[0381] 文献の方法(Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1753.)に従って、第一工程の化合物100 mg(0.24 mmoL)のトリフルオロ酢酸溶液(3 mL)を40℃にて1.5時間加熱攪拌した。冷後反応混合物を減圧留去し、残渣にメタノール(2.5 mL)、およびトリエチルアミン(2.5 mL)を加え、室温下4時間攪拌した。反応混合物を減圧留去して、得られた残渣に酢酸エチル(3 mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)、次いで飽和食塩水(3 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、88.1 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率95%)。

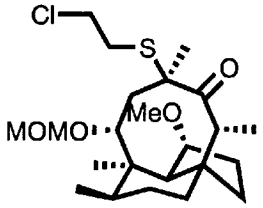
MS (EI) (m/z): 384 ($M^+$).

HRMS (EI) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{36}O_4S$ ($M^+$):384.2334. Found, 384.2340.

[0382] 第三工程

(3R)－12－(2－クロロエチル)チオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0383] [化89]




[0384] 参考例15の第二工程の方法に従って、第二工程の化合物1.00 g(2.60 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)156 mg(3.90 mmoL)、および1－ブロモ－2－クロロエタン0.32 mL(3.90 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=100:1)にて精製し、937

mgの無色油状物である表題化合物を得た(収率81%)。

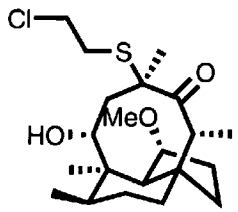
MS (FAB) (m/z): 447.5 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{23}H_{40}ClO_4S$ ($MH^+$):447.2336. Found, 447.2344.

[0385] 第四工程

(3R)－12－(2－クロロエチル)チオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0386] [化90]




[0387] 実施例2の第二工程の方法に従って、第三工程の化合物900 mg(2.01 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸574 mg(3.02 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)にて精製し、585 mgの無色油状物である表題化合物を得た(収率72%)。

MS (FAB) (m/z): 385 ($MH^+$-$H_2O$).

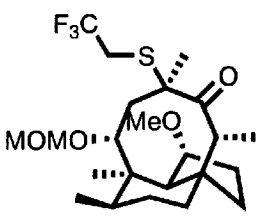
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{34}ClO_2S$ ($MH^+$-$H_2O$):385.1968. Found, 385.1956.

[0388] (参考例33)

第一工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－12－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)チオ－4－エピムチリン

[0389] [化91]



[0390] 参考例32の第三工程の方法に従って、参考例32の第二工程の化合物1．00 g(2．60 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)156 mg(3．90 mmoL)、およびヨウ化2，2，2－トリフルオロエタン0．38 mL(3．90 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝20:1)にて精製し、1．00 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率82%)。

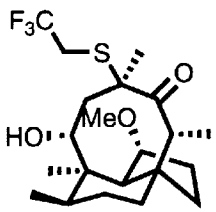
MS (FAB) (m/z): 467 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{23}H_{38}F_3O_4S(MH^+)$: 467.2443. Found, 467.2441.

[0391] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－12－(2，2，2－トリフルオロエチル)チオ－4－エピムチリン

[0392] [化92]




[0393] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物950 mg(2．04 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸582 mg(3．06 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1、次いで1:4)にて精製し、443 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率51%)。

MS (FAB) (m/z): 423 ($MH^+$).

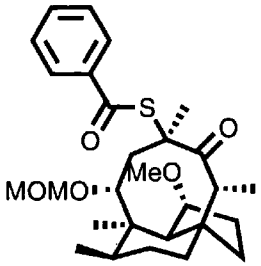
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{21}H_{34}F_3O_3S(MH^+)$: 423.2181. Found, 423.2218.

[0394] (参考例34)

第一工程

(3R)－12－ベンゾイルチオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0395] [化93]




[0396] 参考例32の第三工程の方法に従って、参考例32の第二工程の化合物1．00 g(2．60 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)156 mg(3．90 mmoL)、および塩化ベンゾイル0．45 mL(3．90 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝30:1)にて精製し、1．08 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率85%)。

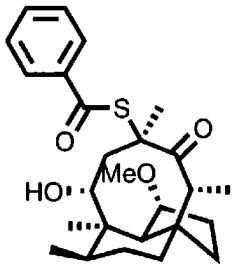
MS (FAB) (m/z): 489 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{28}H_{41}O_5S$ ($MH^+$):489.2675. Found, 489.2719.

[0397] 第二工程

(3R)－12－ベンゾイルチオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0398] [化94]




[0399] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物1．00 g(2．05 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸586 mg(3．08 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝6:1、次いで4:1)にて精製し、780 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率86%)。

MS (FAB) (m/z): 445 ($MH^+$).

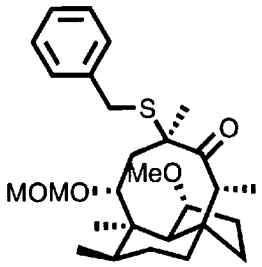
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{26}H_{37}O_4S$ ($MH^+$):445.2413. Found, 445.2441.

[0400] (参考例35)

第一工程

(3R)－12－ベンジルチオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0401] [化95]




[0402] 参考例32の第三工程に従って、参考例32の第二工程の化合物1.00 g(2.60 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)156 mg(3.90 mmoL)、および臭化ベンジル0.46 mL(3.90 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて洗浄後吸引ろ過し、1.07 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率87%)。

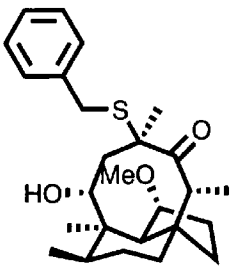
MS (FAB) (m/z): 475 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{28}H_{43}O_4S$ ($MH^+$):475.2882. Found, 475.2899.

[0403] 第二工程

(3R)－12－ベンジルチオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0404] [化96]




[0405] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物1.00 g(2.11 mmoL)、およびp－トルエンスルホン酸603 mg(3.17 mmoL)を用いて反応を行い、得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1、6:1、次いで4:1)にて精製し、566 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率62%)。

MS (FAB) (m/z): 413 ($MH^+-H_2O$).

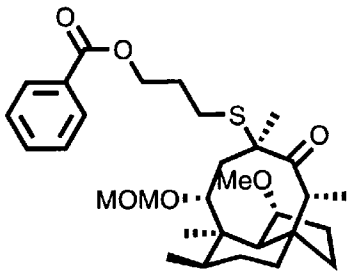
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{26}H_{37}O_2S$ ($MH^+-H_2O$):413.2514. Found, 413.2491.

[0406] (参考例36)

第一工程

(3R)－12－(3－ベンゾイルオキシ)プロピルチオ－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0407] [化97]




[0408] 参考例32の第三工程の方法に従って、参考例32の第二工程の化合物1.25 g(3.25 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)195 mg(4.88 mmoL)、および安息香酸3－ブロモプロピル2.27 g(9.75 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝10:1)にて精製し、1.54 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率87%)。

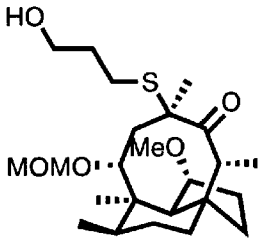
MS (FAB) (m/z): 547 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{31}H_{47}O_6S$ ($MH^+$):547.3093. Found, 547.30.

[0409] 第二工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－(3－ヒドロキシ)プロピルチオ－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0410] [化98]




[0411] 第一工程の化合物1．53 g(2．80 mmoL)の無水メタノール溶液(28 mL)に、氷冷アルゴン雰囲気下炭酸カリウム774 mg(5．60 mmoL)を加え、自然昇温させながら1．5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を酢酸エチル洗浄した。合した有機層を減圧留去して、残渣に希クエン酸水溶液(10mL)を加えて酢酸エチル抽出(10 mLx3)した。合した有機層を飽和食塩水洗浄(10 mL)し、無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1、次いで1:1)にて精製し、1．13 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率91％)。

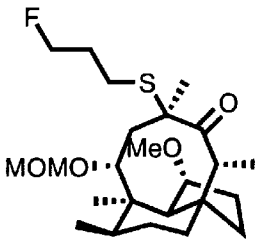
MS (FAB) (m/z): 442 ($M^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{24}H_{42}O_5S$ ($M^+$):442.2753. Found, 442.2769.

[0412] 第三工程

(3R)－3－デオキソ－11－デオキシ－12－デスエテニル－12－(3－フルオロ)プロピルチオ－3－メトキシ－14－メトキシメトキシ－11－オキソ－4－エピムチリン

[0413] [化99]




[0414] 第二工程の化合物1．10 g(2．49 mmoL)のトルエン溶液(25 mL)に、氷冷アルゴン雰囲気下1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデ－7－セン1．12 mL(7．47 mmoL)、次いでパーフルオロオクタンスルホニルフルオリド1．03 mL(3．74 mmoL)を滴下し、自然昇温させながら1．5時間攪拌した。反応混合物に希クエン酸

水溶液(20 mL)を加えて酢酸エチル抽出(30 mLx3)した。合した有機層を飽和食塩水(30 mL)洗浄後、無水硫酸ナトリウム乾燥し、ろ過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、197 mgの黄色油状物である表題化合物を得た(収率18%)。

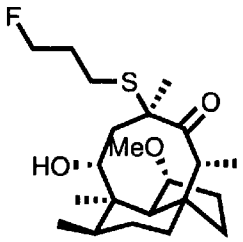
MS (FAB) (m/z): 445 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{24}H_{42}FO_4S$ ($MH^+$):445.2788. Found, 445.2768.

[0415] 第四工程

(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-12-(3-フルオロ)プロピルチオ-11-オキソ-4-エピムチリン

[0416] [化100]




[0417] 実施例2の第二工程の方法に従って、第三工程の化合物187 mg(0.42 mmoL)、およびp-トルエンスルホン酸120 mg(0.63 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、143 mgの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率85%)。

MS (FAB) (m/z): 383 ($MH^+-H_2O$).

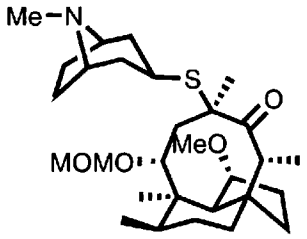
HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{22}H_{36}FO_2S$ ($MH^+-H_2O$):383.2420. Found, 383.2424.

[0418] (参考例37)

第一工程

(3R)-3-デオキソ-11-デオキシ-12-デスエテニル-3-メトキシ-14-メトキシメトキシ-12-{エキソ-8'-メチル-8'-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル}チオ-11-オキソ-4-エピムチリン

[0419] [化101]




[0420] 参考例32の第三工程の方法に従って、参考例32の第二工程の化合物5．00 g(13．0 mmoL)、水素化ナトリウム(60%油状物)780 mg(19．5 mmoL)、および特許記載の方法(WO2005023257)により合成したトロピン−3−メシレート3．14 g(14．3 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、ヘキサン:酢酸エチル＝10:1、次いで4:1)にて精製し、2．41 gの無色油状物である表題化合物を得た(収率37%)。

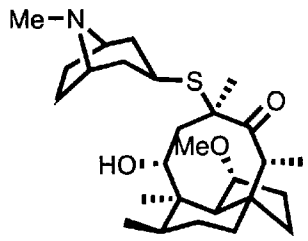
MS (FAB) (m/z): 508.5 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{29}H_{50}NO_4S$ ($MH^+$):508.3461. Found, 508.3482.

[0421] 第二工程

(3R)−3−デオキソ−11−デオキシ−12−デスエテニル−3−メトキシ−12−{エキソ−8'−メチル−8'−アザビシクロ[3．2．1]オクタン−3−カルボニル}チオ−11−オキソ−4−エピムチリン

[0422] [化102]




[0423] 実施例2の第二工程の方法に従って、第一工程の化合物2．40 g(4．73 mmoL)、およびp−トルエンスルホン酸2．24 g(11．8 mmoL)を用いて反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール＝20:1)にて精製し、1．07 gの無色粉末状物である表題化合物を得た(収率49%)。

MS (FAB) (m/z): 464 ($MH^+$).

HRMS (FAB) (m/z): Calcd. for $C_{27}H_{46}NO_3S$ ($MH^+$):464.3198. Found, 464.3242.

[0424] (試験例)

MIC[最小発育阻止濃度(MIC, minimum inhibitory concentration)]の測定は、NCCLS寒天平板希釈法 (Methodsfor dilution antimicrobial susceptibility testsfor bacteria that growaerobically; approved standard-sixth edition. NCCLS. 2003, M7-A6, Vol. 23 (No.2).)に準じて行った。その結果、本発明化合物が優れた抗菌活性を有することを見出した。

本発明に係る化合物は、特にメチシリン耐性ブドウ球菌(例えば、methicillin-resistant Staphylococcus aureus L39)、キノロン-メチシリン耐性ブドウ球菌(例えば、Staphylococcus aureus OITI MR1-1002)、ペニシリン耐性肺炎球菌(例えば、penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae PR44)、キノロン耐性肺炎球菌(例えば、Streptococcus pneumoniae No.55)、バンコマイシン耐性腸球菌(例えば、Enterococcus faecium A2280)などの薬剤耐性グラム陽性菌に対し強い抗菌活性を示す。

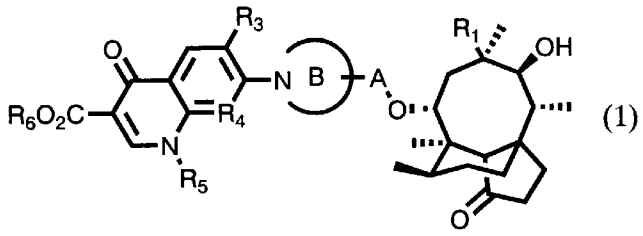
## 産業上の利用可能性

[0425] 本発明に係る化合物は、各種薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌が関与する感染症に有用である。

# 請求の範囲

[1] 下記一般式(1)

[化1]




(1)

[式中、$R_1$は水素原子、ホルミル基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、芳香環が置換されていてもよいアラルキル基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を表し、

Aは下記化学式

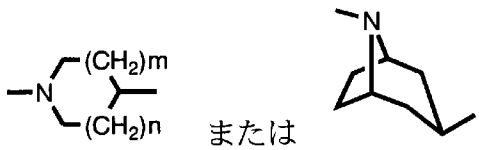
[化2]




(式中、$R_2$は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表し、Qは置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または硫黄原子を表す)を表し、

窒素原子を含むB環は下記化学式

[化3]




(式中、mおよびnは、それぞれ0または1を表す)を表し、

$R_3$は水素原子またはフッ素原子を表し、$R_4$はCH、Nまたは式

C－XもしくはCOR$_7$

（式中、Xはハロゲン原子を表し、R$_7$は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表す）を表し、R$_5$は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、芳香環が置換されていてもよいアラルキル基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基、置換されていてもよい芳香環もしくは置換されていてもよい芳香族複素環を表すか、またはR$_5$とR$_7$が一緒になって環を形成してもよく、その場合は任意の炭素原子に、置換されていてもよい低級アルキル基が置換されていてもよく、R$_6$は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいホウ酸を表す]

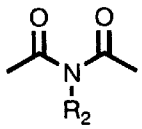
で表されるムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類。

[2] 一般式（1）において、R$_1$が、水素原子、ホルミル基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、芳香環が置換されていてもよいアラルキル基、芳香環が置換されていてもよいヘテロアラルキル基または低級アルキルオキシカルボニル基である請求項1記載のムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類。

[3] 一般式（1）において、R$_1$が、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基である請求項1記載のムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類。

[4] 一般式（1）において、Aが下記化学式

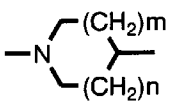
[化4]



（式中、R$_2$は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表す）

であり、窒素原子を含むB環が下記化学式

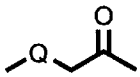
[化5]



（式中、mおよびnは、0または1を表す）である請求項1～3のいずれかに記載のムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類。

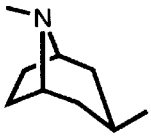
[5] 一般式（1）において、Aが下記化学式

[化6]



（式中、Qは酸素原子または硫黄原子を表す）であり、窒素原子を含むB環が下記化学式

[化7]



である請求項1～3のいずれかに記載のムチリン誘導体又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類。

[6] 請求項1～5のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるそれらの付加塩類を有効成分として含有する感染症治療薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/059535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
*C07D401/04*(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/4709*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K31/5383*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i, *C07D451/04*(2006.01)i, *C07D471/04*(2006.01)i, *C07D498/06*(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | JP 55-94359 A (Sand AG.), 17 July, 1980 (17.07.80), & EP 13768 A1 & US 4428953 A | 1-6 |
| A | WO 2007/037518 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 05 April, 2007 (05.04.07), (Family: none) | 1-6 |
| A | JP 2006-502124 A (Sand AG.), 19 January, 2006 (19.01.06), & JP 2005-529088 A & WO 2003/082260 A2 & WO 2004/011431 A1 & EP 1492518 A2 & EP 1534678 A1 & US 2005/0215637 A1 & US 2005/0250811 A1 | 1-6 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 05 June, 2008 (05.06.08) | 24 June, 2008 (24.06.08) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2008/059535

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | JP 2003-506354 A (Biochemie GmbH), 18 February, 2003 (18.02.03), & WO 2001/009095 A1 & EP 1198454 A1 & EP 1666466 A2 & US 6784193 B1 & US 2004/0235910 A1 | 1-6 |

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０５９５３５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07D451/04(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D498/06(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|---|---|
| 日本国実用新案公報 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２００８年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００８年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００８年 |

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| A | JP 55-94359 A (サンド・アクチエンゲゼルシヤフト) 1980.07.17 & EP 13768 A1 & US 4428953 A | 1-6 |
| A | WO 2007/037518 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2007.04.05 (ファミリーなし) | 1-6 |
| A | JP 2006-502124 A (サンド・アクチエンゲゼルシヤフト) 2006.01.19 & JP 2005-529088 A & WO 2003/082260 A2 & WO 2004/011431 A1 & EP 1492518 A2 & EP 1534678 A1 & US 2005/0215637 A1 | 1-6 |

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|---|
| 国際調査を完了した日<br>０５．０６．２００８ | 国際調査報告の発送日<br>２４．０６．２００８ |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>東京都千代田区霞が関三丁目４番３号 | 特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３６３８<br>齋藤　恵<br>電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２ |

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| | & US 2005/0250811 A1 | |
| A | JP 2003-506354 A (バイオケミ・ゲゼルシヤフト・エム・ベー・ハー) 2003.02.18<br>& WO 2001/009095 A1 & EP 1198454 A1 & EP 1666466 A2<br>& US 6784193 B1 & US 2004/0235910 A1 | 1-6 |